Forschungsberichte der interdisziplinären Arbeitsgruppen
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Fünfter Gentechnologiebericht

Sachstand und Perspektiven für Forschung und Anwendung

Herausgegeben von
Boris Fehse (Sprecher) | Ferdinand Hucho | Sina Bartfeld
Stephan Clemens | Tobias Erb | Heiner Fangerau | Jürgen Hampel
Martin Korte | Lilian Marx-Stölting | Stefan Mundlos
Angela Osterheider | Anja Pichl | Jens Reich | Hannah Schickl
Silke Schicktanz | Jochen Taupitz | Jörn Walter | Eva Winkler
Martin Zenke

Nomos

berlin-brandenburgische
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Forschungsberichte der interdisziplinären Arbeitsgruppen
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Fünfter Gentechnologiebericht

Sachstand und Perspektiven für Forschung
und Anwendung

Herausgegeben von
Boris Fehse (Sprecher) | Ferdinand Hucho | Sina Bartfeld
Stephan Clemens | Tobias Erb | Heiner Fangerau | Jürgen Hampel
Martin Korte | Lilian Marx-Stölting | Stefan Mundlos
Angela Osterheider | Anja Pichl | Jens Reich | Hannah Schickl
Silke Schicktanz | Jochen Taupitz | Jörn Walter | Eva Winkler
Martin Zenke

Nomos

berlin-brandenburgische
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Die Open-Access-Veröffentlichung der elektronischen Ausgabe dieses Werkes wurde mit Unterstützung der Friede Springer Stiftung ermöglicht.

Interdisziplinäre Arbeitsgruppen
Forschungsberichte, Band 44

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.

1. Auflage 2021

© Boris Fehse | Ferdinand Hucho | Sina Bartfeld | Stephan Clemens | Tobias Erb | Heiner Fangerau | Jürgen Hampel | Martin Korte | Lilian Marx-Stölting | Stefan Mundlos | Angela Osterheider | Anja Pichl | Jens Reich | Hannah Schickl | Silke Schicktanz | Jochen Taupitz | Jörn Walter | Eva Winkler | Martin Zenke (Hrsg.)

Publiziert von
Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
Waldseestraße 3-5 | 76530 Baden-Baden
www.nomos.de

Gesamtherstellung:
Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
Waldseestraße 3-5 | 76530 Baden-Baden

ISBN (Print): 978-3-8487-8337-3
ISBN (ePDF): 978-3-7489-2724-2

DOI: https://doi.org/10.5771/9783748927242

Onlineversion
Nomos eLibrary

Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung – Nicht kommerziell – Keine Bearbeitungen 4.0 International Lizenz.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Vorwort

Seit 2001 hat sich die interdisziplinäre Arbeitsgruppe (IAG) *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) die Aufgabe gestellt, die Entwicklung der Gentechnologien und ihrer Relevanz für die Gesellschaft in Form eines Langzeitmonitorings zu beobachten und zu begleiten. Auch 20 Jahre nach ihrer Gründung haben die Gentechnologien nichts von ihrer Bedeutung eingebüßt. Im Gegenteil, sie entwickeln sich rasant weiter und neue Querschnittstechnologien wie das Genome-Editing und die Einzelzellanalyse vernetzen die unterschiedlichen Bereiche untereinander und erhöhen ihre gesellschaftliche Bedeutung. In Biologie, Biomedizin und Biotechnologie, in Landwirtschaft, Industrie und medizinischer Versorgung sind gentechnische Methoden nicht mehr wegzudenken und auch zunehmend wirtschaftlich bedeutsam.

Das öffentliche Interesse an diesen Entwicklungen und ihren ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Implikationen bleibt weiterhin hoch. Dabei werden sowohl neue Fragestellungen aufgeworfen als auch bereits bekannte erneut und zum Teil differenzierter oder anders diskutiert. Die IAG hat als Schnittstelle zwischen Wissenschaft, Politik, Wirtschaft und Gesellschaft von 2001 bis 2021 regelmäßig allgemeinverständliche Gentechnologieberichte und Themenbände zu den unterschiedlichen Gentechnologien in Deutschland publiziert. Auch mit dem vorliegenden „Fünften Gentechnologiebericht" will sie zu mehr Transparenz und einem breiten öffentlichen Diskurs beitragen.

Der „Fünfte Gentechnologiebericht" ist in drei Hauptteile gegliedert: Hauptteil I umfasst Beiträge zum naturwissenschaftlichen Sachstand der von der IAG begleiteten Themen, Hauptteil II beschäftigt sich mit ethischen, epistemologischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Aspekten und Hauptteil III präsentiert Überlegungen und Untersuchungen zu Einstellungen zur Gentechnik in der Bevölkerung. Der Bericht enthält auch die Fortführung des durch die IAG etablierten Monitorings unterschiedlicher Gentechnologien anhand von Problemfeld- und Indikatorenanalysen. Den Hauptteilen vorangestellt sind neben der Zusammenfassung (Pichl/Marx-Stölting), der Einleitung (Fehse et al., Kap. 1) und einer Reflexion des Gründers der IAG *Gentechnologiebericht* zum Monitoring der IAG (Hucho, Kap. 2) auch die Handlungsempfehlungen zu den Themenfeldern der IAG *Gentechnologiebericht*. Diese werden von den Mitgliedern der IAG gemeinschaftlich getragen. Die darin vorgestellten Empfehlungen bilden die Meinung der IAG

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ab, die nicht notwendigerweise von allen Mitgliedern der BBAW vertreten wird; die Akademie steht jedoch hinter der Qualität der geleisteten Arbeit. Die weiteren, im Bericht namentlich gekennzeichneten Beiträge geben nicht zwingend die Meinung der Herausgeberinnen und Herausgeber oder der Arbeitsgruppe oder der BBAW wieder.

Herzlich danken möchte ich allen Mitwirkenden an diesem Bericht, insbesondere den Herausgeberinnen und Herausgebern, allen Autorinnen und Autoren, aber auch dem Nomos-Verlag, vor allem Kristina Stoll und Sandra Frey, für Satz, Druck und die erneute gute Zusammenarbeit. Die Fertigstellung dieses Berichtes wäre ohne das unermüdliche Engagement der Geschäftsstelle der IAG *Gentechnologiebericht* sowie die vielfältige Unterstützung von Ute Tintemann nicht möglich gewesen. Herzlichen Dank dafür!

Die IAG ist der Friede Springer Stiftung für die finanzielle Förderung der letzten drei Jahre und der BBAW für ihre langjährige Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* wird ihr Monitoring in den kommenden Jahren am Berlin Institute of Health (BIH) fortsetzen. Wir danken dem BIH für die Weiterführung des Projektes und freuen uns auf einen Neubeginn und die Möglichkeit zur Neuorientierung unserer Forschung.

Boris Fehse
Sprecher der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.
Hamburg, im Juli 2021

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Inhalt

Anja Pichl und Lilian Marx-Stölting
Zusammenfassung 15

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht
Kurzfassung der Handlungsempfehlungen der IAG *Gentechnologiebericht* 38

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht
Handlungsempfehlungen zu den Themenfeldern der IAG *Gentechnologiebericht* 47

Boris Fehse, Lilian Marx-Stölting, Hannah Schickl und Aida Khachatryan
1. Einleitung 81
   1.1 Gentechnologien in Deutschland im Fokus der IAG *Gentechnologiebericht* 81
   1.2 Zu Struktur und Inhalt des „Fünften Gentechnologieberichts“ 85
   1.3 Literaturverzeichnis 86

Ferdinand Hucho
2. Spotlight: Monitoring, die kritische Beobachtung einer in Teilen umstrittenen Technologie 87
   2.1 Monitoring der Gentechnologie in Deutschland 88
   2.2 Werkzeug des Monitorings: Indikatoren 88
   2.3 Problemfeldanalyse 89
   2.4 Allgemeine Voraussetzungen für das Monitoring 90
   2.5 Umfeld des Monitorings: die interdisziplinäre Arbeitsgruppe und ihre Arbeitsweise 90
   2.6 Erfahrungen mit der Systematik des Monitorings und essenzielle Grundlagen 91
   2.7 Literaturverzeichnis 92

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Jörn Walter und Nina Gasparoni

3. Themenbereich Epigenetik: von Zellidentitäten bis hin zu Krankheiten und Therapien 93
   - 3.1 Allgemeine Bedeutung und Prinzipien der Epigenetik 93
   - 3.2 Molekulare Grundlagen der Epigenetik 95
   - 3.3 Epigenomische Technologien 104
   - 3.4 Epigenetik und Nachhaltigkeit epigenetischer Veränderungen 107
   - 3.5 Perspektiven epigenetischer Forschung 110
   - 3.6 Literaturverzeichnis 110

Stefan Mundlos

4. Themenbereich genetische Diagnostik: Das humane Genom in der medizinischen Diagnostik 114
   - 4.1 Das Humangenomprojekt – ein grundlegender Durchbruch in der Biologie des Menschen 114
   - 4.2 Technologischer Fortschritt in der Genomanalyse 116
   - 4.3 Die neuen Sequenziermethoden – Eine Revolution in der genomischen Analyse und genetischen Diagnostik 121
   - 4.4 Gendiagnostik in der Gesundheitsversorgung 127
   - 4.5 Grenzen, Probleme und ethische Aspekte der Gendiagnostik 131
   - 4.6 Gesetzliche Regelungen 133
   - 4.7 Abrechnungsmodalitäten und Zugang zu genetischer Diagnostik im deutschen Gesundheitswesen 135
   - 4.8 Ausblick: Eine Diagnose für alle seltenen Erkrankungen 136
   - 4.9 Literaturverzeichnis 137

Martin Zenke und Sina Bartfeld

5. Themenbereich Stammzellen und Organoide: Chancen für die regenerative und personalisierte Medizin, Gen- und Biotechnologie 139
   - 5.1 Zur Definition von Stammzellen und Organoiden 139
   - 5.2 Stammzellen 140
   - 5.3 Organoide 145
   - 5.4 Ethische und rechtliche Einordnung der Forschung an Stammzellen und Organoiden 151
   - 5.5 Literaturverzeichnis 155

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Boris Fehse

6. Themenbereich somatische Gentherapie: aus dem Labor über klinische Studien zum kommerziellen Einsatz 156
   - 6.1 Die Gentherapie weiter auf dem Vormarsch 156
   - 6.2 Krebsgentherapie 158
   - 6.3 Monogene Erbkrankheiten 173
   - 6.4 Zusammenfassung 179
   - 6.5 Literaturverzeichnis 179

Stephan Clemens

7. Themenbereich Grüne Gentechnologie: mit Genomeditierung zum Neustart? 184
   - 7.1 Entwicklung der Genomeditierung von Pflanzen 184
   - 7.2 Potenziale der Genomeditierung bei Pflanzen 187
   - 7.3 Unintendierte genetische Veränderungen 193
   - 7.4 Transgene Pflanzen 194
   - 7.5 Kommerzieller Anbau von transgenen Pflanzen 196
   - 7.6 Verhinderte Feldversuche – Einschränkung der Forschungsfreiheit 197
   - 7.7 Die Notwendigkeit einer Neuformulierung der Regulierung genetisch veränderter Pflanzen 199
   - 7.8 Fazit: Wird es einen Neustart geben? 201
   - 7.9 Literaturverzeichnis 203

Tobias J. Erb

8. Themenbereich synthetische Biologie: Top-down- und Bottom-up-Ansätze . 206
   - 8.1 Die synthetische Biologie in einer sich wandelnden Bioökonomie 206
   - 8.2 Biofoundries: Entwicklung neuer Technologien für eine neue Generation Bioingenieurinnen und -ingenieure 209
   - 8.3 Nachhaltige Synthese und Abfallströme als Rohstoffquelle mittels synthetischer Biologie 211
   - 8.4 Bottom-up-Ansatz: Künstliche Zellen für neue Verfahren in der Biotechnologie und Medizin 213
   - 8.5 Fazit 215
   - 8.6 Literaturverzeichnis 215

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Boris Fehse, Jörn Walter, Jens Reich, Lilian Marx-Stölting, Anja Pichl und Hannah Schickl

9. Genome-Editing und Einzelzellanalyse: Neue Methoden und ihre Implikationen für Forschung, Anwendung und Gesellschaft 219
   - 9.1 Genome-Editing 220
   - 9.2 Einzelzellanalyse 240
   - 9.3 Literaturverzeichnis 245

Alma Kolleck und Arnold Sauter

10. Spotlight: Gene Drives – neuer Impuls für die Gentechnikkontroverse? 251
   - 10.1 Ausgangspunkt: Wirkprinzip und Stand der Entwicklung von Gene Drives 251
   - 10.2 Bekannte Debattenmuster: Übersteigerte Erwartungen und Befürchtungen 253
   - 10.3 Der darunter liegende Konflikt: Technologiefixierung versus Problemlösungsorientierung 254
   - 10.4 Neue Aspekte in der Diskussion um Gene Drives: Größere Brisanz von Risikomanagement und -governance 256
   - 10.5 Ausblick: Herausforderungen für demokratische Mitsprache in neuer Dimension 258
   - 10.6 Literaturverzeichnis 259

Hans-Jörg Rheinberger und Staffan Müller-Wille

11. Die offene Zukunft des Gens 261
   - 11.1 Standortbestimmung 261
   - 11.2 Die Reduktionismusdebatte 262
   - 11.3 Epigenetik 265
   - 11.4 Die Persistenz des Gendiskurses 267
   - 11.5 Wissenschaftsphilosophische Konsequenzen 269
   - 11.6 Logik der Forschung 271
   - 11.7 Literaturverzeichnis 272

Ali Jawaid und Isabelle M. Mansuy

12. Generationsübergreifende Auswirkungen von Traumata: Implikationen für Individuen und Gesellschaft 277
   - 12.1 Einführung in die Epigenetik 279
   - 12.2 Epigenetische Mechanismen in der Keimbahn 281
   - 12.3 Vererbung von Traumafolgen in Tiermodellen und beim Menschen ... 282

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

12.4 Die Rolle des Blutes bei der Übertragung der Auswirkungen von Traumaexposition und Krankheitsanfälligkeit 286
12.5 Zur Bedeutung der epigenetischen Vererbungsforschung für die Gesellschaft 287
12.6 Günstige Zeitfenster 289
12.7 Schlussfolgerungen und Ausblick 293
12.8 Literaturverzeichnis 294

Karla Alex und Eva C. Winkler
13. Ethischer Diskurs zu Epigenetik und Genomeditierung: die Gefahr eines (epi-)genetischen Determinismus und naturwissenschaftlich strittiger Grundannahmen 299
13.1 Einführung 299
13.2 -ismen 303
13.3 Ethischer Diskurs zu Epigenetik und Genomeditierung – Überschneidungen und Differenzen anhand zentraler Aspekte 313
13.4 Zusammenfassung und Ausblick 320
13.5 Literaturverzeichnis 321

Annette Leßmöllmann
14. Spotlight: Das „Bürgerdelphi Keimbahntherapie“ 324
14.1 Ausgangslage: Keimbahntherapie und Bürger*innenbeteiligung 324
14.2 Ziel und Methoden von BUEDEKA 325
14.3 Ergebnisse des Bürgerdelphis 327
14.4 Fazit 329
14.5 Literaturverzeichnis 330

Jochen Taupitz
15. Humane Hirnorganoide: Die deutsche Rechtslage 332
15.1 Einleitung 332
15.2 Verfassungsrechtliche Rahmenbedingungen 334
15.3 Der rechtliche Status von Hirnorganoiden nach geltendem Recht 336
15.4 Der rechtliche Status von Hirnorganoiden: Rechtspolitische Überlegungen 348
15.5 Zusammenfassung 352
15.6 Literaturverzeichnis 353

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Fruzsina Molnár-Gábor und Andreas Merk

16. Spotlight: Die datenschutzrechtliche Bewertung von Neurodaten 360
    16.1 Die Einordnung von Neurodaten in bestehende Kategorien 361
    16.2 Die Verarbeitung von Neurodaten 363
    16.3 Datenschutz als Teil der Regelungslösung 367
    16.4 Literaturverzeichnis 369

Eva C. Winkler und Barbara Prainsack

17. Big Data in der personalisierten Medizin – ethische Herausforderungen und Lösungsansätze 371
    17.1 Was ist Big Data? 372
    17.2 Was hat Big Data mit personalisierter Medizin zu tun? 373
    17.3 Ethische Herausforderungen an der Schnittstelle von Forschung und Krankenversorgung 376
    17.4 Ethische Begründungen für die und Anforderungen an die Governance der Datennutzung und deren Umsetzung 382
    17.5 Partizipation und Empowerment – die Rolle der Patient*innen in datenintensiver und personalisierter Medizin 392
    17.6 Fazit 395
    17.7 Literaturverzeichnis 396

Silke Schicktanz und Lorina Buhr

18. Kollektivität, Partizipation und Solidarität in einer zeitgemäßen Bioethik ... 401
    18.1 Einleitung 401
    18.2 Wann ist Kollektivität normativ relevant? 402
    18.3 Schlussüberlegungen und Ausblick 411
    18.4 Literaturverzeichnis 412

Martin Korte

19. Einsatz gentechnologischer Methoden in der Impfstoffentwicklung gegen das SARS-CoV-2-Virus 415
    19.1 Die ersten Schritte in der Grundlagenforschung 415
    19.2 Impfstoffentwicklung mit gentechnologischen Verfahren 420
    19.3 Fazit 430
    19.4 Literaturverzeichnis 431

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Heiner Fangerau und Alfons Labisch

20. Spotlight: Natur, Kultur und Covid-19 – ein Essay für eine globale Seuchengeschichte 434
    - 20.1 Integrierte Ansätze und ein neuer Blick auf die Geschichte angesichts einer gegenwärtigen pandemischen Krise 435
    - 20.2 Natur, Kultur und ökologische Räume 437
    - 20.3 Verkehr 440
    - 20.4 Technische Mittel der Produktion und Reproduktion 441
    - 20.5 Globale Geschichte 442
    - 20.6 Fazit: Globale und vernetzte Geschichte 443
    - 20.7 Literaturverzeichnis 444

Wolfgang van den Daele und Inge Broer

21. Rückblick auf die Grüne Gentechnik in Europa 447
    - 21.1 Zusammenfassung 447
    - 21.2 Die ‚Normalisierung' von Risiken und Ungewissheiten durch Vergleich 448
    - 21.3 Festgefrorenes feindliches Meinungsklima 455
    - 21.4 Abkehr vom liberalen Innovationsregime: Gewinne und Verluste 459
    - 21.5 Licht am Ende des Tunnels? 465
    - 21.6 Literaturverzeichnis 466

Hans-Georg Dederer

22. Spotlight: Welche Folgen hat das EuGH-Urteil zur rechtlichen Einordnung von Mutagenese-Organismen? 469
    - 22.1 EuGH-Urteil vom 25. Juli 2018 469
    - 22.2 Folgen des EuGH-Urteils 472
    - 22.3 Schlussfolgerungen 477
    - 22.4 Literaturverzeichnis 477

Ortwin Renn

23. Gentechnische Anwendungen im Spiegel der nachhaltigen Entwicklung 480
    - 23.1 Einleitung 480
    - 23.2 Klassifizierung gentechnischer Anwendungen 480
    - 23.3 Die Grüne Gentechnik 482
    - 23.4 Die Nachhaltigkeitsbilanz der Grünen Gentechnik 484
    - 23.5 Aussichten 494
    - 23.6 Literaturverzeichnis 498

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Jürgen Hampel, Constanze Störk-Biber, Michael M. Zwick und Cordula Kropp

24. Landwirtschaft und Medizin – Antipoden bei der Wahrnehmung der Gentechnik in Deutschland 504
    - 24.1 Einleitung 504
    - 24.2 Das TechnikRadar 505
    - 24.3 Gentechnik in Landwirtschaft und Ernährung 506
    - 24.4 Laborfleisch – eine mögliche Alternative? 510
    - 24.5 Medizin 512
    - 24.6 Fazit 518
    - 24.7 Literaturverzeichnis 520

Angela Osterheider, Louise Herde und Lilian Marx-Stölting

25. Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Gentechnologien: eine Synopse 523
    - 25.1 Einführung: Motivation und Zielsetzung 523
    - 25.2 Problemfelderhebung und Indikatorenanalyse im Bereich der Gentechnologien 524
    - 25.3 Problemfelder und Indikatoren zu ihrer Beschreibung 526
    - 25.4 Indikatoren im Bereich der Gentechnologien 540
    - 25.5 Indikatoren im Bereich der Gentechnologien: ein Überblick 569
    - 25.6 Literaturverzeichnis 573

Angela Osterheider, Melanie Leidecker-Sandmann, Sarah Kohler, Volker Stollorz, Meik Bittkowski, Yannick Milhahn und Markus Lehmkuhl

26. Spotlight: Expert*innen auf dem Gebiet der SynBio. Eine Recherche unter Anwendung des ExpertExplorers 575
    - 26.1 Einleitung 575
    - 26.2 Definition wissenschaftlicher Expertise 576
    - 26.3 Funktionsweise des ExpertExplorers 577
    - 26.4 ExpertExplorer: Expert*innen auf dem Gebiet der SynBio 578
    - 26.5 Fazit und Reflexion 582
    - 26.6 Literaturverzeichnis 584

27. Anhang 585
    - 27.1 Abbildungen und Tabellen 585
    - 27.2 Autorinnen und Autoren 588

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Anja Pichl und Lilian Marx-Stölting

Zusammenfassung

Einen Überblick über die Inhalte des „Fünften Gentechnologieberichts“ bieten die folgenden Zusammenfassungen der einzelnen Buchbeiträge.

Kapitel 2: Spotlight: Monitoring, die kritische Beobachtung einer in Teilen umstrittenen Technologie (Ferdinand Hucho)
Der Initiator und langjährige Sprecher, derzeit stellvertretende Sprecher, der Interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Ferdinand Hucho, präsentiert in seinem Spotlight deren Tätigkeit, insbesondere das Monitoringsystem. Dabei stellt er zunächst das der Arbeit der IAG zu Grunde liegende Verständnis von Monitoring als das eines Observatoriums vor, das über Kernaussagen und Handlungsempfehlungen an die Politik auch beratend tätig sei. Anschließend diskutiert er die Indikatorenanalyse, als ein Alleinstellungsmerkmal der IAG und Messinstrument des Gentechnologieberichtes. Dabei werde anhand messbarer Teilgrößen wie z. B. die Anzahl an Publikationen, Fördermitteln und Veranstaltungen zu Gentechnologien deren Relevanz in Deutschland konkretisiert und fassbar gemacht. Ergänzend trete die Problemfeldanalyse hinzu, die anhand der wissenschaftlichen, ethischen, sozialen und ökonomischen Dimension die Relevanz bestimmter im öffentlichen Diskurs identifizierter Probleme sichtbar mache. Zum Schluss werden Hinweise für die Durchführung von Monitoringprojekten zu anderen Themen aus den Erfahrungen abgeleitet.

Kapitel 3: Themenbereich Epigenetik: von Zellidentitäten bis hin zu Krankheiten und Therapien (Jörn Walter und Nina Gasparoni)
Die Epigenetik hat sich Jörn Walter und Nina Gasparoni zufolge in den vergangenen zwei Jahrzehnten zu einem Kernfach der Lebenswissenschaften entwickelt und eine breite Strahlkraft in nahezu alle Bereiche der Biologie und Biomedizin entfaltet. Epigenetiker*innen erforschen die Gensteuerung während der individuellen Entwicklung (Ontogenese), der Vererbung, von Gen-Umwelt-Interaktionen und von Erkrankungen wie z. B. Krebs. Als „Epigenetik“ wird die zellspezifische Genregulation bezeichnet, also diejenigen Prozesse

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

und Mechanismen, die keine Veränderung der genetischen Information selbst bewirken, sondern ihre Zugänglichkeit bzw. Ablesbarkeit modifizieren. Epigenetische Mechanismen steuern auch Prozesse der Chromosomenorganisation im Zellkern sowie der Chromosomenstabilität. Epigenetische Veränderungen können nur kurzfristig oder auch langfristig bestehen und sind im Gegensatz zu genetischen Mutationen reversibel. In bestimmten Konstellationen von Tierversuchen und bei Pflanzen konnten sogar an die nächste Generation vererbbare Effekte nachgewiesen werden. Ob bestimmte epigenetische Änderungen auch beim Menschen an die nächste Generation vererbbar sind, ist innerwissenschaftlich umstritten. Auch diese Kontroverse wird von den Autor*innen kurz dargestellt.
In ihrem Sachstandsbericht erläutern Jörn Walter und Nina Gasparoni zunächst die allgemeine Bedeutung und molekularen Grundlagen der Epigenetik. Dabei gehen sie u. a. auf Histon-Modifikationen und deren genomweite Kartierung ein, auf Basis dessen sich das Genom in funktionell unterschiedliche Bereiche einteilen lässt. So werden Einblicke in die funktionelle epigenetische Umprogrammierung erkrankter Zellen im Vergleich zu gesunden möglich. Des Weiteren befassen sie sich mit den Mechanismen der DNA-Methylierung, mit nicht-kodierenden RNAs und dem neu entstehenden Forschungsgebiet der Epitranskriptomik. Im Anschluss geht es um epigenomische Technologien und deren perspektivische therapeutische Einsatzmöglichkeiten. Hier stehen die Epigenomik, also die genomweite Kartierung epigenetischer Veränderungen mithilfe neuer NGS-Technologien, und die Interpretation der hochkomplexen, vielschichtigen Epigenomdatensätze im Vordergrund sowie die damit verbundenen Herausforderungen an die Darstellung, bioinformatische Auswertungstechniken und Datenbankstrukturen. Internationale Forschungsnetzwerke haben zur Lösung der Probleme und zur internationalen Nutzbarmachung der Epigenomdaten im Kontext der Grundlagen- und klinischen Forschung beigetragen. Die vorgestellten epigenetischen Therapieansätze zielen darauf ab, „fehlerhafte epigenetische Veränderungen in lebenden Zellen so umzuprogrammieren, dass Zellen in einen gesunden Grundzustand zurückgeführt werden“, und werden teilweise in der Krebstherapie bereits unterstützend eingesetzt. Zielgerichteter ist die Epigenomeditierung, wobei nicht genomweit, sondern nur an bestimmten Genen eine epigenetische Umprogrammierung und dadurch zelluläre Funktionsveränderung ausgelöst wird. Zum Schluss diskutieren der Autor und die Autorin die Nachhaltigkeit epigenetischer Veränderungen und künftige Perspektiven epigenetischer Forschung.

Kapitel 4: Themenbereich genetische Diagnostik: Das humane Genom in der medizinischen Diagnostik (Stefan Mundlos)
Mit der Entschlüsselung des Humangenoms vor 20 Jahren waren große Hoffnungen für die Medizin verbunden. Stefan Mundlos rekapituliert, dass ein Paradigmenwechsel in

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der Medizin die nächste Phase der Personalisierung, Prävention und akkuraten Vorhersage einläuten sollte. Für die meisten Patient*innen, insbesondere jene mit häufigen Erkrankungen, hätten sich diese Versprechungen bislang jedoch nicht materialisiert. Für Patient*innen mit einer der ca. 10.000 seltenen Erkrankungen, die von Mutationen in einzelnen Genen hervorgerufen werden, habe das genetische Wissen jedoch tatsächlich zu einem diagnostischen Durchbruch geführt. Diese Krankheiten seien zwar jede für sich genommen selten, betrachte man jedoch alle zusammen, seien weltweit hunderte Millionen Menschen betroffen. Bei den meisten dieser Patient*innen dauere es Jahre, bis eine korrekte Diagnose gestellt werde. Dies könne durch neue Methoden der Genomsequenzierung verbessert werden. Einen Durchbruch habe auch die Anwendung der Genomsequenzierung bei Tumoren erzielt, bei der große Fortschritte in Richtung einer personalisierten Versorgung gemacht worden seien.

Im Sachstandsbericht von Stefan Mundlos werden die technischen Möglichkeiten der genetischen Diagnostik von den Anfängen mit Zytogenetik und sog. Sanger-Sequenzierung bis hin zur Revolution des Gebietes durch automatisierte Hochdurchsatzsequenzierungen (Next Generation Sequencing), der gleichzeitigen Analyse von Millionen DNA-Fragmenten, vorgestellt mit Blick auf ihre Funktionsweise, Vor- und Nachteile und diagnostischen Einsatzmöglichkeiten. Dabei geht der Autor auch auf Ganzgenomsequenzierungen, die Analyse genetischer Varianten und die Interpretation der erhobenen Daten ein. Anschließend werden gesetzliche Regelungen sowie Abrechnungsmodalitäten und der Zugang zu genetischer Diagnostik im deutschen Gesundheitswesen thematisiert. Auch Grenzen, Probleme und ethische Aspekte der Gendiagnostik werden erläutert, darunter die Uneindeutigkeit und Wahrscheinlichkeitsbasiertheit genetischer Daten sowie damit einhergehende Interpretationsschwierigkeiten. Angesichts dessen sowie von Zufalls- und Zusatzbefunden plädiert der Autor für eine Einschränkung auf klinisch begründete und notwendige Tests, eine Risiko-Nutzenabwägung und einen Vorrang der individuellen Selbstbestimmung. Zum Schluss wird das Ziel vorgestellt, eines Tages alle seltenen Erkrankungen diagnostizieren zu können, um den Patient*innen Jahre der Ungewissheit und falscher Therapien zu ersparen. Bis dahin müsse jedoch noch viel geforscht werden.

Kapitel 5: Themenbereich Stammzellen und Organoide: Chancen für die regenerative und personalisierte Medizin, Gen- und Biotechnologie (Martin Zenke und Sina Bartfeld)

In ihrem Sachstandsbericht geben Martin Zenke und Sina Bartfeld einen Überblick über gegenwärtige Entwicklungen der Stammzell- und Organoidforschung. Stammzellen werden definiert als Zellen, die sich sowohl vermehren als auch spezialisierte

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Zelltypen bilden können und eine zentrale Rolle bei der Embryonalentwicklung sowie der Aufrechterhaltung und Reparatur von Organen und Geweben spielen. Stammzellen sind auch Ausgangsmaterial zur Herstellung von Organoiden, dreidimensionalen, organähnlichen Zellverbänden, die in erster Linie als Modelle von Organen und damit der Erforschung ihrer Entwicklung und Erkrankungen dienen. Der Autor und die Autorin unterscheiden zunächst verschiedene Stammzelltypen, zum einen nach ihrem Entwicklungspotenzial, zum anderen danach, ob sie „natürlich vorkommen (konventionelle Stammzellen)" oder „künstlich hergestellt (engineered)" werden. Bei Letzteren handelt es sich bspw. um induzierte pluripotente Stammzellen (sog. iPS-Zellen), die aus Körperzellen durch Zugabe bestimmter Faktoren in einem als „Reprogrammierung" bezeichneten Prozess generiert werden. Zur Bedeutung des Genome-Editing mit CRISPR/Cas für die Stammzellforschung wird hervorgehoben, dass gezielte genetische Veränderungen an Stammzellen bei den aus ihnen gewonnenen Zellen bestehen blieben. Dies könne u. a. für die Herstellung spezifischer Krankheitsmodelle für die Medikamentenentwicklung genutzt werden. Zudem werden blutbildende (hämatopoetische) Stammzellen, Stammzellen aus Nabelschnurblut, mesenchymale (Bindegewebs-) Stammzellen und neurale Stammzellen mit Blick auf ihren Ursprung, ihren gegenwärtigen Einsatz und ihr Potenzial für die weitere Forschung und Anwendung vorgestellt.

Der zweite Teil des Beitrages geht auf Organoide ein. Dabei werden zunächst ihre Herstellung aus pluripotenten bzw. gewebespezifischen Stammzellen sowie die damit einhergehenden Unterschiede diskutiert. Im Anschluss geht es um den Einsatz von Stammzellen und Organoiden als Modelle zur Erforschung genetisch bedingter Krankheiten und Krebs-, Stoffwechsel- und Infektionskrankheiten sowie die Nutzung patienteneigener Organoide zur Testung der individuellen Medikamentenwirksamkeit, bspw. bei Mukoviszidose. Für den Einsatz von Stammzellen in der regenerativen Medizin werden künftige Möglichkeiten der Transplantation von Organoiden oder von aus diesen abgeleiteten Zellen prognostiziert. Nach einem kurzen Exkurs über Embryoide, aus Stammzellen gewonnene, embryoähnliche Strukturen, bietet der Beitrag eine ethische und rechtliche Einordnung der Forschung an Stammzellen und Organoiden an, wobei eine grundlegende Revision des Stammzellgesetzes gefordert und insbesondere auf Hirnorganoide und Embryoide eingegangen wird.

Kapitel 6: Themenbereich somatische Gentherapie: aus dem Labor über klinische Studien zum kommerziellen Einsatz (Boris Fehse)

Der Sachstandsbericht zur somatischen Gentherapie von Boris Fehse behandelt aktuelle Fortschritte in der Krebsgentherapie und der somatischen Gentherapie gegen monogene Erbkrankheiten. Mit Blick auf die Entwicklung seit dem therapeutischen Durch-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

bruch der CAR-T-Zelltherapie (siehe unten) bei bestimmten Blutkrebserkrankungen vor etwas mehr als zehn Jahren konstatiert der Autor ein nachhaltiges Comeback der somatischen Gentherapie. In den letzten Jahren habe es eine Vielzahl klinischer Studien und mehrere Zulassungen von Gentherapien, insbesondere gegen Krebserkrankungen, gegeben. Zudem habe die technische Weiterentwicklung der Gentransfertechnologien und des Genome-Editing die Erforschung gentherapeutischer Ansätze in vielen weiteren Anwendungsfeldern wie z. B. Infektionskrankheiten beflügelt. Ein ursprünglich gegen Krebs entwickelter gentherapeutischer Ansatz mittels Boten-RNA (mRNA) habe die rasante Entwicklung der als Erste zugelassenen und hochwirksamen Corona-Impfstoffe der Firmen BioNTech/Pfizer und Moderna ermöglicht.

Zu den gegenwärtig erfolgreichsten Strategien der Krebsgentherapie zählt der Autor Ansätze, Immunzellen durch genetische Veränderungen gegen Tumorzellen einzusetzen, bspw. CAR-T-Zellen, die gegen bestimmte Oberflächenproteine auf Krebszellen scharfgemacht werden. Im Anschluss an eine Diskussion der großen Chancen, aber auch signifikanten Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie bei Krebserkrankungen des Blutsystems wird erläutert, weshalb sich diese Ansätze nicht einfach auf solide Tumoren übertragen lasse und wie die Effizienz von CAR-T-Zellen bei soliden Tumoren erhöht werden könnte. Eine Herausforderung für die breite Anwendung zellulärer Immuntherapien bestehe darin, dass es sich i. d. R. um individualisierte Therapien handele, was mit einem hohen Aufwand, hohen Kosten und mitunter weiteren Problemen wie einem Mangel an funktionsfähigen Immunzellen bei den betroffenen Patient*innen einhergehe. Aus diesen Gründen werde an der Herstellung universell einsetzbarer CAR-T-Zellen gearbeitet sowie an Ansätzen, die T-Zellen direkt im Körper genetisch zu modifizieren, um eine krebsspezifische Immunantwort zu aktivieren. Des Weiteren beschreibt Boris Fehse gentherapeutische Ansätze, die auf die Zerstörung des Tumors ausgerichtet sind, bspw. durch tumorzerstörende Viren, „Suizidgene“ oder die Rekonstitution des Tumorsuppressors TP53. Auch im Bereich der tumorzerstörenden Viren gebe es eine erste Zulassung und mehrere weit fortgeschrittene klinische Studien. Im dritten Abschnitt geht der Autor auf den gegenwärtigen Stand der seit langem anvisierten Gentherapien für monogene Erbkrankheiten ein, für die es in den letzten Jahren einige klinische Erfolge gegeben habe, die mitunter jedoch schwere Nebenwirkungen ausgelöst hätten. Zum Schluss wird die Kontroverse um die sehr hohen Kosten für Gentherapien und damit verbundene Einschränkungen des Zugangs zu ihnen vorgestellt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Kapitel 7: Themenbereich Grüne Gentechnologie: mit Genomeditierung zum Neustart? (Stephan Clemens)

Der Pflanzenphysiologe Stephan Clemens diskutiert in seinem Sachstandsbericht zur Grünen Gentechnik, inwiefern die neuen Methoden der Genomeditierung mittels CRISPR/Cas eine Neubewertung der Grünen Gentechnik erforderlich machen und eine Veränderung ihrer öffentlichen Wahrnehmung und Regulierung ermöglichen. Dabei werden zunächst aktuelle Entwicklungen der Genomeditierung von Pflanzen, ihre Funktionsweise, ihr Potenzial für die Grundlagenforschung und Anwendungen in der Landwirtschaft sowie mögliche nicht beabsichtigte Effekte dargestellt. Dabei kontextualisiert der Autor die verschiedenen Verfahren in der Geschichte der Pflanzenzüchtung, wobei insbesondere die Rolle der ungerichteten Mutagenese (Herbeiführung zufälliger genetischer Veränderungen durch Bestrahlung oder chemische Behandlung) bei der Entwicklung neuer Pflanzensorten wie kommerziell erfolgreicher Getreidesorten hervorgehoben wird. Die Genomeditierung eröffne gegenüber herkömmlichen Verfahren neue Möglichkeiten der gezielten Veränderung von Genen und genregulatorischen Elementen, für die der Autor einige Beispiele gibt, darunter die anvisierte Abschwächung der Immunogenität von Glutenproteinen und die De-novo-Domestizierung von Wildreis. Entsprechend erwartet er von den pflanzenzüchterischen Erfolgen der Genomeditierung einen Beitrag zur Bewältigung globaler Herausforderungen, insbesondere zu einer nachhaltigen Landwirtschaft und Erhöhung der Qualität, Quantität, Sicherheit und klimatischen Angepasstheit von Nahrungsmitteln. Die Genomeditierung werde aber transgene Pflanzen nicht gänzlich ersetzen können, da sie eine zentrale Rolle in der Grundlagenforschung spielten und einige Eigenschaften von Nutzpflanzen nur durch die Übertragung von Genen anderer Arten erzielt werden könnten. Als Beispiele werden u. a. der Golden Rice zur Bekämpfung von Vitamin-A-Mangel und die Erhöhung der Photosynthese-Effizienz angeführt. Thematisiert werden zudem die „gravierenden" Einschränkungen für Forschung und Anwendung der Grünen Gentechnologie durch die Verhinderung von Feldversuchen, u. a. durch regulatorische Hürden für Feldversuche mit transgenen Pflanzen in Europa, die die Erkenntnisse und das Grundrecht auf Forschungsfreiheit Stephan Clemens zufolge unverhältnismäßig einschränken. Kritisch diskutiert wird das Urteil des EU-Gerichtshofs von 2018, das genomeditierte Pflanzen einer aufwendigen und letztlich innovationshemmenden GVO-Regulierung unterwerfe, die Zufallsmutagenese hingegen nicht. Der Beitrag schließt mit einem Plädoyer für eine Revision der Regulierung genetisch veränderter Pflanzen in Europa hin zu einer produktbasierten Risikobewertung und der Frage, ob es durch die Genomeditierung einen Neustart in der Regulierung und Wahrnehmung der Grünen Gentechnologie in Europa geben werde.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Kapitel 8: Themenbereich synthetische Biologie: Top-down- und Bottom-up-Ansätze (Tobias J. Erb)
Synthetische Biologie ist ein Sammelbegriff für die gezielte Umgestaltung bzw. Herstellung biologischer Systeme mittels ingenieurwissenschaftlicher Methoden. Tobias J. Erb unterscheidet in seinem Sachstandsbericht zunächst zwischen Top-down- und Bottom-up-Ansätzen: Top-down-Ansätze verändern natürlich vorkommende biologische Systeme so, dass sie neue Eigenschaften aufweisen oder neue Funktionen wie die Herstellung bestimmter Stoffe erfüllen. Sie spielen eine zunehmend wichtige Rolle in der biotechnologischen Industrie und Forschung. Bottom-up-Ansätze hingegen dienen dem Ziel, aus einzelnen Bausteinen künstliche Zellen oder neuartige Systeme mit lebensähnlichen Eigenschaften herzustellen. Sie stehen noch am Anfang, bei Machbarkeitskonzepten, könnten aber in Zukunft neuartige Informationsspeicherungs- bzw. -verarbeitungssysteme oder die Herstellung neuer selbstregenerierender Materialien ermöglichen.

Tobias J. Erb stellt die synthetische Biologie auch mit Blick auf ihre Bedeutung für die Bioökonomie, charakterisiert als biobasierte nachhaltige Wirtschaftsform, dar. Mittels neuartiger Stoffwechselwege und Protein-Engineering sowie computergestützter Designverfahren ließen sich künftig maßgeschneiderte Biosynthesen entwickeln, neue Produkte erschließen und nachhaltige Ausgangsmaterialien verwenden, bspw. durch die Erschließung von CO_2 als Rohstoffquelle. Die Bedeutung der synthetischen Biologie für die industrielle Biotechnologie weist der Autor als begünstigt durch technische Weiterentwicklungen wie neue Werkzeuge der Genomeditierung, Automatisierungs- und Hochdurchsatz-Screening-Technologien und sinkende DNA-Synthesepreise aus. Er konstatiert einen Trend zur Konzentration auf eine geringe Anzahl standardisierter Wirtsorganismen mit neuen biosynthetischen Eigenschaften. Mittlerweile ließen sich aus Mikroorganismen komplexe pharmazeutische Verbindungen gewinnen, was eine Vereinfachung gegenüber der Gewinnung aus Medizinpflanzen darstelle und weitere gezielte Veränderungen der chemischen Struktur der Produkte und damit eine effizientere Entwicklung und Veränderung biologisch aktiver Stoffe für Medizin und Biotechnologie ermögliche. Des Weiteren werden sog. „biofoundries“ zur automatisierten Synthese und Charakterisierung biologischer Systeme und ihr Potenzial für das Verständnis genetischer Diversität und Komplexität und dessen biotechnologische Nutzung vorgestellt. Der anstehende Übergang in eine digitalisierte biotechnologische Forschungs- und Produktionslandschaft bedürfe gezielter Förderung, gesetzgeberischer Initiativen zur Standardisierung und Genehmigung von sicheren, umweltverträglichen und gut handhabbaren Plattformorganismen und einer Normierung genetischer Bau-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

teile sowie eines wissensbasierten Dialogs über Möglichkeiten und Risiken der synthetischen Biologie mit Gesellschaft und Politik.

Kapitel 9: Genome-Editing und Einzelzellanalyse: Neue Methoden und ihre Implikationen für Forschung, Anwendung und Gesellschaft (Boris Fehse, Jörn Walter, Jens Reich, Lilian Marx-Stölting, Anja Pichl und Hannah Schickl)
Genome-Editing und Einzelzellanalyse sind zwei bahnbrechende biotechnologische Methoden, die die gesamte Bandbreite der lebenswissenschaftlichen Forschung und Anwendung verändert und erweitert haben. Beide waren bereits Gegenstand eigenständiger Publikationen der IAG *Gentechnologiebericht*.[1] Sie werden in diesem Kapitel in ihren Grundzügen und ihrer Bedeutung für die Entwicklung der Gentechnologien vorgestellt sowie die ethischen und rechtlichen Kontroversen um sie skizziert. Zunächst geht es um die wissenschaftlichen Grundlagen des Genome-Editing, womit Verfahren bezeichnet werden, durch die gezielt und relativ präzise Basenabfolgen im Genom lebender Zellen verändert werden können. Unter den „Genscheren" wird das CRISPR/Cas-System mit Blick auf seine Funktionsweise, Entdeckungsgeschichte und Weiterentwicklung vorgestellt. Danach werden ethische und rechtliche Kontroversen um genomeditierte Pflanzen und den Einsatz des Genome-Editing in der menschlichen Keimbahn diskutiert. Zentraler Streitpunkt beim Einsatz von Genome-Editing in Pflanzenzüchtung und Landwirtschaft ist die regulatorische Frage, ob mittels Genome-Editing erzeugte Pflanzen, die lediglich punktuelle, schwer nachweisbare Mutationen und keine Fremdgene enthalten, als gentechnisch veränderte Organismen im Sinne des Gentechnikrechts gelten sollten – wie der EU-Gerichtshof 2018 entschied – oder nicht. Im Anschluss geht es um die ethischen und rechtlichen Aspekte von Keimbahnmodifikationen, also von auf alle folgenden Generationen vererbbaren Eingriffen in das menschliche Erbgut, die entweder therapeutischen bzw. präventiven Zwecken dienen können oder aber dem sog. Enhancement, also der Steigerung von Fähigkeiten oder der Erzeugung bestimmter Eigenschaften. Auch hier werden Pro- und Kontra-Argumente erörtert und die Prinzipien und Empfehlungen verschiedener Stellungnahmen skizziert. Der erste Teil des Kapitels schließt mit dem Fall der 2018 geborenen chinesischen Zwillingsmädchen, deren Erbgut durch Genome-Editing verändert worden war.

1 Reich, J. et al. (Hrsg.) (2015): Genomchirurgie beim Menschen – zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Eine Analyse der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin. Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.) (2019): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Der zweite Teil stellt die Einzelzellanalyse vor mit Blick auf ihre Funktionsweise, den gegenwärtigen Forschungsstand und ihr Potenzial für Anwendungen in biologischer Forschung und Medizin. Durch die Einzelzellanalyse gewinnbare Daten über einzelne Zellen gewähren einen zuvor unerreichbaren Einblick in deren Funktionsweise innerhalb von Geweben bzw. Zellpopulationen. Ermöglicht wurde dies durch technologische Entwicklungen wie Next-Generation-Sequencing und Omics-Technologien, die komplexe Vorgänge in Zellen erschließen. Weitere Schritte auf dem Weg zu einer personalisierten Medizin könnten durch neue Möglichkeiten der Untersuchung patientenspezifischer Tumore, zellulärer Veränderungen bei chronischen Erkrankungen und das Ansprechen bestimmter Zellen auf Medikamente zurückgelegt werden. Der Vergleich der Zellen Erkrankter mit denen Gesunder gibt Aufschluss über individuelle Krankheitshintergründe. Die komplexen und umfangreichen Daten der Einzelzellanalytik stellen hohe Ansprüche an den technischen Umgang mit und Austausch von ihnen und ihre Interpretation sowie an Datensicherheit und Datensouveränität.

Kapitel 10: Spotlight: Gene Drives – neuer Impuls für die Gentechnikkontroverse? (Alma Kolleck und Arnold Sauter)

Das Spotlight von Alma Kolleck und Arnold Sauter stellt die Diskussion um Gene Drives im Vergleich zur Gentechnikkontroverse der letzten Jahrzehnte dar. Gene Drives (wörtlich übersetzt: Genantriebe) seien eine vergleichsweise neue Technologie, mit der durch Erhöhung der Vererbungswahrscheinlichkeit zumindest in der Theorie ganze Populationen von sich sexuell fortpflanzenden Tieren und Pflanzen verändert werden könnten. Da sie bislang nur im Labor getestet werden, sei ihre tatsächliche Wirkung noch unklar. Die Einschätzungen hinsichtlich ihrer möglichen positiven wie negativen Folgen seien vermutlich übersteigert, unterschieden sich dramatisch und führten zu verhärteten Fronten zwischen Befürworter*innen und Gegner*innen der Technologie. Damit weist der Diskurs, Alma Kolleck und Arnold Sauter zufolge, Merkmale vergangener Debatten um Gentechnologien auf, wie etwa eine Technologiefixierung statt einer Problemlösungsorientierung. Darüberhinausgehende neue Aspekte basierten auf der größeren Brisanz von Risikomanagement und -governance, da Gen-Drive-Organismen sich in Wildpopulationen autonom vermehren sollen. Dies gehe mit neuen Herausforderungen für die demokratische Mitsprache der Menschen in betroffenen Gebieten sowie für grenzübergreifende Absprachen einher.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Kapitel 11: Die offene Zukunft des Gens (Hans-Jörg Rheinberger und Staffan Müller-Wille)

Hans-Jörg Rheinberger und Staffan Müller-Wille erörtern in ihrem Beitrag das aktuelle wissenschaftliche Verständnis von Genen und ihrer Rolle in Stoffwechsel, biologischer Entwicklung und Evolution komplexer Organismen. Ausgehend von der Beobachtung, dass die Sonderstellung der Gene als bestimmende Faktoren in den genannten Prozessen im gegenwärtigen Zeitalter der Postgenomik weitgehend relativiert worden sei, untersuchen sie mit diesem Wandel verbundene konzeptuelle Probleme. Zudem diskutieren sie, wie sich die gegenwärtige „Deflation" des Genbegriffs in Wissenschaftsphilosophie und theoretischer Biologie mit dessen tragender Rolle im vergangenen „Jahrhundert des Gens" sowie in gegenwärtigen Diskursen und biotechnologischen Zukunftsvisionen vermitteln lässt.

Die Autoren stellen zunächst die Debatte um die Reduzierbarkeit der klassischen Genetik mit ihrem abstrakten Genbegriff, der die materielle Grundlage der Vererbungserscheinungen offenlässt, auf die molekulare Genetik dar. Jüngere Forschungsergebnisse zeigten, dass molekulare Veränderungen kontextabhängige, nicht einfach direkt ableitbare Unterschiede auf der organismischen Ebene bewirken. Dies stellte die kategorische Unterscheidung von Genotyp und Phänotyp sowie von genetischen und epigenetischen Faktoren mit Verweis auf die kausale Rolle ersterer in Reproduktion, Entwicklung und Stoffwechsel infrage, lasse sich aber in das Informationsparadigma integrieren.

Im Anschluss zeichnen die Autoren die Verengung des Bedeutungshorizontes des Vererbungsbegriffs im 20. Jahrhundert und dessen erneute Ausweitung im Zeitalter der Postgenomik nach. Angesichts der Dekonstruktion und Verabschiedung des Konzepts von Genen als „ultimativen Determinanten" in Wissenschaftsphilosophie und Theorie der Biologie fragen Hans-Jörg Rheinberger und Staffan Müller-Wille nach den Gründen für dessen kaum gemindertes Fortleben in der öffentlichen Kommunikation und nicht zuletzt auch in der wissenschaftlichen Forschungspraxis. Sie argumentieren, dass Gene nicht aufgrund eines ontologischen Sonderstatus oder einer herausragenden Erklärungskraft, sondern aufgrund ihrer heuristischen Funktion als Untersuchungsinstrumente und somit aus epistemologischen und forschungspraktischen Gründen eine zentrale Rolle in der Wissenschaft gespielt haben und weiterhin spielen. Die Autoren zeigen Parallelen auf zwischen der Rolle von Genen als „Angriffspunkt" für wissenschaftliche und technologische Verfahren in der Entwicklung des Forschungsprozess einerseits und ihrer instrumentellen Rolle in der Evolution der Organismen, die einen „Mittelweg zwischen Stabilitäts- und Plastizitätsanforderungen" (S. 271) biete, andererseits.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Kapitel 12: Generationsübergreifende Auswirkungen von Traumata: Implikationen für Individuen und Gesellschaft (Ali Jawaid und Isabelle M. Mansuy)
Die Frage nach der Vererbbarkeit von epigenetischen Veränderungen, also von Änderungen nicht der Gene selbst, sondern ihrer Aktivität, wird schon lange und sehr kontrovers diskutiert. In ihrem Beitrag stellen Ali Jawaid und Isabelle M. Mansuy den gegenwärtigen Stand der Forschung zu generationsübergreifenden Auswirkungen von Traumata dar und diskutieren deren Bedeutung für Individuen und Gesellschaft. Traumata definieren sie als überwältigenden Stress, der die physische und psychische Gesundheit von Betroffenen dauerhaft schädigen und bspw. zu einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit und posttraumatischen Belastungsstörungen führen könne. Die biologische Basis der Vererbung der Folgen psychischer Traumata liegt dem Autorenteam zufolge in der Übertragung epigenetischer Veränderungen auf die Fortpflanzungsorgane und die Keimbahn durch die traumabedingte Aktivierung bestimmter Signalwege.

Ali Jawaid und Isabelle M. Mansuy fassen ihren Beitrag folgendermaßen zusammen: „Die Vorstellung, dass psychologische Traumata zu Effekten führen, die potenziell vererbbar sind, ist von großer Bedeutung für die Gesellschaft, wenn man bedenkt, wie viele Individuen durch gegenwärtige und jüngste menschliche Konflikte traumatisiert wurden. Dieses Kapitel diskutiert das Konzept der epigenetischen Vererbung im Zusammenhang mit Merkmalen, die aus einer solchen Traumaexposition resultieren, sowie deren Auswirkungen auf das Leben eines Individuums und auf die Gesellschaft. Es gibt einen Überblick über Studien an Tieren und Menschen zur inter- und transgenerationalen Weitergabe der Auswirkungen psychologischer Traumaexpositionen, indem es die Frage behandelt, wie Traumaexposition und damit verbundene emotionale und kognitive Störungen Spuren in der Keimbahn hinterlassen können. Auch die Frage nach ‚Gelegenheitsfenstern' in verschiedenen Lebensabschnitten, von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter, in denen die Vererbung von Traumafolgen verhindert werden kann, wird diskutiert. Insbesondere arbeitet das Kapitel die Implikationen der Forschung über die Vererbung von Traumafolgen im Zusammenhang mit politischen und ethnischen Konflikten heraus. Dabei geht es auch darum, was Menschen, die langfristig Frieden sichern wollen (‚peace builder'), aus dem Gebiet der epigenetischen Vererbung lernen können und wie sie mit Wissenschaftler*innen zusammenarbeiten können, um Strategien und politische Entscheidungen mit biologischen Erkenntnissen zu bereichern und den Frieden zu fördern" (S. 278–279).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Kapitel 13: Ethischer Diskurs zu Epigenetik und Genomeditierung: die Gefahr eines (epi-)genetischen Determinismus und naturwissenschaftlich strittiger Grundannahmen (Karla Alex und Eva C. Winkler)
Das Kapitel von Karla Alex und Eva C. Winkler gibt einen Einblick in die vielfältigen ethischen Debatten zu Genetik und Epigenetik. Ein wichtiges Anliegen ist dabei, auf die Notwendigkeit einer kritischen Reflexion expliziter, viel öfter aber impliziter, -ismen innerhalb des Diskurses sowohl zur Epigenetik als auch zur Genetik und Genomeditierung aufmerksam zu machen. Untersucht werden zunächst die folgenden Konzepte („-ismen"), die in unterschiedlichen Diskursbereichen – Wissenschaft, Populärwissenschaft, Gesellschaft, Ethik – unterschiedlich stark ausgeprägt sind: *genetischer Essentialismus* und *starker genetischer Determinismus*, *verdeckter Gendeterminismus* und *epigenetischer Determinismus* sowie *genetischer Exzeptionalismus* und *epigenetischer Exzeptionalismus.*

Beim *genetischen Essentialismus* wird angenommen, dass der Genotyp den Phänotyp und das gesamte Wesen eines Menschen, seine Essenz, vollständig determiniere. Als *starker genetischer Determinismus* gilt die Annahme, dass ein Gen fast immer zur Ausprägung eines bestimmten Merkmals führe. Beide Positionen werden innerhalb der Wissenschaftsphilosophie und -ethik zurückgewiesen. Auch *moderatere* oder *schwächere* Formen des *genetischen Determinismus*, die lediglich davon ausgehen, dass ein Gen manchmal zur Ausprägung bestimmter Merkmale führe, können den Autorinnen zufolge, obgleich naturwissenschaftlich korrekt, aus ethischer Sicht problematisch werden, wenn sie um weitere Annahmen ergänzt werden. Als *epigenetischen Determinismus* bezeichnen sie die Annahme, dass durch Einwirkungen auf die Umweltbedingungen Personen selbst beeinflussen könnten, wann ein Gen zur Ausprägung jener bestimmten Merkmale führe, und diese epigenetische Prägung der Gene dann ggf. auch an zukünftige Generationen weitergegeben werden könne. Daraus werde häufig eine Verantwortung zur bewussten Einflussnahme auf das eigene Epigenom und das Epigenom zukünftiger Generationen abgeleitet. Diskutiert wird zudem die Idee, dass genetische und unter Umständen auch epigenetische Daten von Personen oder Bevölkerungsgruppen einen besonderen rechtlichen Schutz genießen sollten, welche auch als *genetischer* oder *epigenetischer Exzeptionalismus* bezeichnet werde.

Im Anschluss widmen sich die Autorinnen der ethischen Analyse von Genomeditierung und Epigenetik. Dabei wird der ethische Diskurs zu Epigenetik und Genomeditierung nachgezeichnet und es werden Überschneidungen und Differenzen anhand zentraler Aspekte aufgezeigt. In den Fokus genommen werden dabei v. a. Konzepte von Vererbung und Verantwortung, Gerechtigkeit und Sicherheit, die Problematik der Zustimmung/Einwilligung (*consent*) und Auswirkungen auf Embryonen und zukünftige Generationen. Diese Schwerpunktsetzung hänge auch damit zusammen, dass momen-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

tan das Thema Keimbahneingriffe (also vererbbare Eingriffe) durch Genomeditierung an menschlichen Embryonen besonders intensiv diskutiert werde.

Kapitel 14: Spotlight: Das „Bürgerdelphi Keimbahntherapie“ (Annette Leßmöllmann)
In ihrem kommunikationswissenschaftlichen Spotlight stellt Annette Leßmöllmann das von ihr mit durchgeführte „Bürgerdelphi Keimbahntherapie“ mit Blick auf dessen Ziele, Methoden, Ergebnisse und Potenziale für eine transparente Einbeziehung von Bürger*innen in Beratungs- und Entscheidungsfindungsprozesse vor. Das Bürgerdelphi ist ein Bürger*innenbeteiligungsverfahren, das zum einen die Teilnehmenden dazu befähigen sollte, sich zu dem Thema des Einsatzes der Genschere CRISPR/Cas in der menschlichen Keimbahn ein informiertes ethisches Urteil zu bilden, zum anderen waren das Verfahren und damit auch die Teilnehmenden selbst Forschungsgegenstand der Organisator*innen, bspw. mit Blick auf Kommunikationswege, Argumentationsformen und Qualität des Beteiligungsprojektes. Ein wesentliches Element des Verfahrens sei die eigenständige, expertengestützte Erarbeitung der zentralen Leitfragen seitens der Teilnehmenden gewesen. Diese betrafen die Legitimität, Regulierungsmöglichkeiten und Missbrauchsgefahr des Einsatzes der Keimbahntherapie. Die Ergebnisse der hauptsächlich online bzw. online und telefonisch durchgeführten Diskussionen seien in Form einer Stellungnahme auch Politiker*innen und Teilnehmenden der öffentlichen Abschlussveranstaltung sowie Studierenden im Rahmen einer Lehrveranstaltung zugänglich gemacht worden.

Kapitel 15: Humane Hirnorganoide: Die deutsche Rechtslage (Jochen Taupitz)
Der Beitrag von Jochen Taupitz befasst sich mit dem rechtlichen Status von Hirnorganoiden im Kontext des deutschen Rechts. Hirnorganoide sind Organoide, die verschiedene Regionen des Gehirns außerhalb des Körpers in dreidimensionaler Zellkultur näherungsweise nachbilden. Spezielle Rechtsregeln zur Herstellung und Verwendung von Hirnorganoiden existieren dem Autor zufolge in Deutschland nicht, ebenso wenig wie zu Organoiden im Allgemeinen. Ihre juristische Einordnung habe, wie diejenige anderer menschlicher Zellen, Gewebe und Organe, mehrere Regelungsbereiche in den Blick zu nehmen. Diese betreffen die Herkunft bzw. Gewinnung des Ausgangsmaterials, die Einordnung der Organoide selbst und die Art und Weise ihrer (geplanten) Verwendung. Aufgrund der großen – auch anthropologischen – Bedeutung, die dem menschlichen Gehirn beigemessen werde, sei eine angemessene Aufklärung und Einwilligung der etwaigen Spender*innen von Ausgangszellen, soweit diese für die Herstellung von Hirnorganoiden verwendet werden, erforderlich. Dies gelte auch für eine Übertragung

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der hergestellten Hirnorganoide auf (andere) Patient*innen. Der Autor diskutiert die verfassungsrechtlichen Rahmenbedingungen unter Betonung ihres freiheitlichen Ausgangspunktes, der eine Begründung nicht der Freiheit, sondern etwaiger Einschränkungen erforderlich mache. Im Kontext von Hirnorganoiden betreffe dies u. a. die Wissenschaftsfreiheit, die Menschenwürde und die Grundrechte auf Leben und körperliche Unversehrtheit. Die letztgenannten Grundrechte seien in erster Linie Abwehrrechte, konkret vor allem der Spender*innen der für die Hirnorganoide verwendeten Zellen. Aus ihnen folge bezogen auf (zukünftige), von Hirnorganoiden gesundheitlich eventuell profitierende Patient*innen aber auch, dass der Staat nicht ohne hinreichenden Grund z. B. therapeutische Maßnahmen verbieten dürfe.

Im Beitrag werden folgende Schlussfolgerungen gezogen:

1. „Das deutsche Recht enthält zu Hirnorganoiden keine speziellen Rechtsregeln.
2. Hirnorganoide haben denselben Status wie andere menschliche Organe. Sie sind Sachen, an denen Eigentum bestehen kann. Das Eigentum steht in der Regel demjenigen zu, der das Hirnorganoid hergestellt hat. Soweit für die Herstellung der Hirnorganoide menschliche Zellen verwendet werden, bedarf es aufgrund des allgemeinen Persönlichkeitsrechts der Spender*innen der Ausgangszellen ihrer expliziten (informierten) Einwilligung.
3. Selbst weit entwickelte Hirnorganoide haben nicht den rechtlichen Status von Embryonen oder gar von geborenen menschlichen Lebewesen. Es ist auch nicht sachgerecht, ihnen einen solchen Status zuzusprechen.
4. Einer Änderung oder Ergänzung des deutschen Rechts speziell bezogen auf Hirnorganoide bedarf es, schon im Hinblick auf den erst am Anfang stehenden Prozess der Herstellung komplexer Organoide, auf absehbare Zeit nicht.
5. Über das geltende Recht hinausgehende Beschränkungen der Forschung mit Hirnorganoiden wären im Hinblick auf die Wissenschaftsfreiheit des Art. 5 Abs. 3 GG, auch kaum zu rechtfertigen“ (S. 352–353).

Kapitel 16: Spotlight: Die datenschutzrechtliche Bewertung von Neurodaten (Fruzsina Molnár-Gábor und Andreas Merk)

Fruzsina Molnár-Gábor und Andreas Merk analysieren in ihrem Spotlight die datenschutzrechtliche Beurteilung von Neurodaten mit Fokus auf medizinische Anwendungen. Neurodaten werden durch Messung von Signalen im Gehirn erhoben und als personenbezogene, aufgrund ihrer Aussagekraft über mentale Prozesse und kognitive Fähigkeiten sowie ggf. handlungsrelevante Muster und Strukturen des Denkens äußerst sensible Daten dargestellt. Ihr prädiktives Potenzial sei mit dem genetischer

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Daten vergleichbar, aber stärker von informationellen Unsicherheiten geprägt und aufgrund von Interaktionsmöglichkeiten durch Gehirn-Computerschnittstellen direkt nutzbar. Der Chance auf größere Autonomie von Patient*innen durch neurotechnische Geräte wie z. B. digitale Sprechermöglichung, stellen die Autorin und der Autor die Gefahr einer „schleichenden Aushöhlung der Selbstbestimmung" (S. 362) und Risiken der psychischen und physischen Integrität sowie Kommunikations- und Interaktionsfähigkeit gegenüber. Im zweiten Teil des Beitrags werden spezifische Herausforderungen der informierten Einwilligung, insbesondere die Erfüllung von Aufklärungspflichten, eine geeignete Rechtsgrundlage für die Datenverarbeitung sowie der Umgang mit dabei entstehenden neuen Informationen und Prädiktionsmöglichkeiten, diskutiert. Fruzsina Molnár-Gábor und Andreas Merk fokussieren insbesondere auf die mit den Eigenschaften von Neurodaten einhergehenden Herausforderungen für Kontrollmöglichkeiten der Datenverarbeitung, das Recht auf Vergessen, insbesondere das eigene Vergessen der Daten und Anonymisierung bzw. Pseudonymisierung. Abschließend fordern sie dazu auf, kontextbezogene Verarbeitungsregeln für einen datenschutzkonformen Umgang mit Neurodaten sowie ein Konzept der Informations-Governance zu erstellen.

Kapitel 17: Big Data in der personalisierten Medizin – ethische Herausforderungen und Lösungsansätze (Eva C. Winkler und Barbara Prainsack)
Eva C. Winkler und Barbara Prainsack fassen ihren Beitrag eingangs folgendermaßen zusammen: „Dieses Kapitel beleuchtet die Voraussetzungen, die Chancen, beobachtbaren Entwicklungen und ethischen Herausforderungen einer Medizin, die als personalisierte Medizin, Systemmedizin oder Präzisionsmedizin bezeichnet wird und wesentlich auf der Idee basiert, alle gesundheitsrelevanten Daten einer Person so zu erfassen, dass Prävention, Diagnose und Therapie stärker auf die individuellen biologischen Eigenschaften dieser Person zugeschnitten werden können. Hierfür werden zunächst die zentralen Begriffe ‚Big Data' und ‚personalisierte Medizin', sowie ihre Verwendung und Begriffsgeschichte eingeführt (Abschnitt 17.1 und 17.2). Gerade weil einerseits Daten und Wissen aus beiden Handlungsfeldern – Forschung und Gesundheitsversorgung – für eine datenintensive und personalisierte Medizin systematisch zusammengeführt werden sollen und andererseits unterschiedliche Prinzipien in der ärztlichen Ethik und Forschungsethik handlungsleitend sind, stellen sich hier wichtige ethische Fragen (Abschnitt 17.3): Etwa nach dem Umgang mit Zufallsbefunden, nach der Verantwortung von Forscher*innen für den Schutz der Privatsphäre der Patient*innen oder nach den Möglichkeiten einer ausreichend informierten Einwilligung.

Deutlich wird hierbei, dass, neben den individuellen Kontrollmöglichkeiten über Daten, die Anforderungen an eine transparente und rechenschaftspflichtige Daten-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Governance, also an die Lenkung und Aufsicht der Datennutzung, immer wichtiger werden (Abschnitt 17.4). Diese wird zum einen im Rückgriff auf das Konzept einer solidarischen Datennutzung mit Blick auf notwendige Regeln der Daten-Governance ausgeführt (Abschnitt 17.4.1). Zum anderen wird im Abschnitt 17.4.2 gefragt, inwiefern eine moralische Hilfspflicht begründet werden kann, individuelle klinische Daten der Forschung zur Verfügung zu stellen. Verschiedene Möglichkeiten, persönliche Daten für die Forschung freizugeben, werden in Abschnitt 17.4.3 vorgestellt – insbesondere am Beispiel der sogenannten ‚Datenspende'. Zuletzt (Abschnitt 17.5) werden die Konzepte der Selbstermächtigung (Empowerment) und der Partizipation von Patient*innen, die im Zusammenhang mit datenintensiver Forschung immer häufiger diskutiert werden, kritisch in den Blick genommen. Statt einer inflationären Anwendung dieser Begriffe auf alle Praktiken, in denen Patient*innen aktiv etwas beitragen, wird dargelegt, wie Formen von Patient*innenbeteiligung gefördert werden können, die den Handlungsraum der Menschen sinnvoll erweitern" (S. 371–372).

Kapitel 18: Kollektivität, Partizipation und Solidarität in einer zeitgemäßen Bioethik (Silke Schicktanz und Lorina Buhr)
Solidarität und Partizipation sind im öffentlichen und im bioethischen Diskurs zentrale Begriffe. Silke Schicktanz und Lorina Buhr weisen in ihrem Beitrag das Kollektive als deren gemeinsamen Bezugspunkt aus, der theoretisch auszuarbeiten sei. Ziel der Autorinnen ist es daher, ein differenziertes und für bioethische Diskurse anschlussfähiges Konzept von Kollektivität zu entwerfen und in Relation zu den normativen Grundbegriffen Partizipation und Solidarität zu setzen. Die Diskussion der drei Grundbegriffe wird anhand von aktuellen Beispielen der datenintensiven medizinischen Forschung und mit Bezug auf die Covid-19-Pandemie veranschaulicht. Die Autorinnen plädieren dafür, die bislang enge individuumszentrierte bioethische Analyse um die Individuen, Kollektive und deren vielschichtige Beziehungen in Betracht nehmende Perspektive systematisch zu erweitern. Sie unterscheiden drei Arten von Kollektiven: (i) freiwillige, auf gemeinsame Ziele ausgerichtete Kollektive, (ii) unfreiwillige, auf Fremdzuschreibungen basierende Kollektive und (iii) affirmative Kollektive, deren Mitglieder sich die Kategorisierungen, die sie unfreiwilligen Kollektiven zuordneten, zu eigen und zur Grundlage politischen und emanzipatorischen Handelns machen. Partizipation spezifizieren die Autorinnen mit Blick auf drei für den Kontext der medizinischen Forschung und Versorgung einschlägige Ebenen, denen je ein sich steigernder normativer Anspruch zugeschrieben wird: „ die Zustimmung zur individuellen Bereitstellung von Daten oder Biomaterial [...], die Konsultation bezüglich forschungs- und gesundheitspolitischer Ziele" sowie „die Mitarbeit in Entscheidungsprozessen oder sogar als

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Mitforschende“ (S. 405). Im Anschluss an die Darstellung normativer Grundlagen und machtpolitischer Implikationen von Partizipation schlagen die Autorinnen fünf Kriterien für die Verbesserung von Verfahren der Beteiligung von Patient*innen und der Öffentlichkeit in der Gesundheitsforschung vor. Zur Klärung des Konzepts von Solidarität knüpfen sie an die Auffassung von Solidarität als Praxisform an, die sich drei verschiedenen Ebenen – Interpersonalität, Kollektivität, Recht – zuordnen lasse, sich im konkreten Handeln zeige und bestimmte erkennbare gruppenspezifische Gemeinsamkeiten voraussetze. Silke Schicktanz und Lorina Buhr fordern über eine praxeologische Perspektive hinaus eine bewusste Reflexion der dahinterstehenden gesellschaftskritischen und demokratietheoretischen Dimensionen.

Kapitel 19: Einsatz gentechnologischer Methoden in der Impfstoffentwicklung gegen das SARS-CoV-2-Virus (Martin Korte)

Seit dem ersten Auftreten von Lungenentzündungen mit unbekannter Krankheitsursache in der Stadt Wuhan, China, im Dezember 2019 hat sich viel auf dem Gebiet der Erforschung des verursachenden Erregers, SARS-CoV-2,[2] getan. In seinem Beitrag stellt Martin Korte die Suche nach einem wirksamen Corona-Impfstoff, insbesondere mit Blick auf die Rolle der Gentechnik, dar. Neben dem Virus selbst werden verschiedene Angriffspunkte für Impfstoffe mit unterschiedlichen Eigenschaften vorgestellt. Hauptangriffsziel sei das sog. Spike-Protein, ein Protein in der Hülle der Viren, welches das Andocken an bestimmte Rezeptoren der Wirtszellen ermögliche. Zu den verschiedenen bereits zugelassenen oder in der Entwicklung befindlichen Impfstoffarten gehören RNA-Impfstoffe, vektorbasierte Impfstoffe, rekombinante proteinbasierte Impfstoffe, inaktivierte Virusvektoren sowie DNA-Impfstoffe, von denen einige näher vorgestellt werden.

Die Entwicklung der Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 sei einem im Vergleich zur herkömmlichen Impfstoffentwicklung (die viele Jahre dauert) beschleunigten Zeitplan gefolgt, der auch durch gentechnologische Plattformen, fortgeschrittene Sequenzierungen und genetische Editierungsmöglichkeiten, also präzise gentechnikbasierte Veränderungen in der Sequenz der DNA- und RNA-Impfstoffe, ermöglicht worden sei. Die Entwicklung sei auch durch Erkenntnisse aus der Entwicklung von Impfstoffen gegen früher aufgetretene, ähnliche SARS-Viren beschleunigt worden. Bestehende Herstellungsprozesse habe man übernehmen und Phase I/II-Studien bereits ineinan-

2 SARS-CoV-2 steht für „Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2“ (schweres akutes Atemwegssyndrom Corona Virus 2). Das neue Virus SARS-CoV-2 verursachte eine große Epidemie in China im Dezember 2019, breitete sich dann global aus und wurde im März 2020 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Pandemie erklärt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der verschachtelt starten können. Phase-III-Studien seien bereits nach der Zwischenanalyse der Phase I/II-Ergebnisse begonnen worden. Auf diese Art und Weise, begleitet und genehmigt von den Zulassungsbehörden, seien mehrere klinische Studienphasen parallel durchgeführt, aber keine Zulassungsphase übersprungen oder mit kleineren Kohortenzahlen als bei der Zulassung anderer Impfstoffe gearbeitet worden.

Insgesamt hält Martin Korte fest, dass innerhalb von nur zwölf Monaten mehrere Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 in Europa, USA und GB zugelassen worden seien, davon zwei mRNA-Impfstoffe und zwei vektorbasierte Impfstoffe. Dies wäre ohne sichere und effiziente gentechnologische Verfahren nicht möglich gewesen. Eine riesige Herausforderung bestehe nun darin 7–9 Milliarden Impfdosen herzustellen und über die gesamte Welt gerecht zu verteilen. Zudem seien parallel Impfstoffplattformen zu entwickeln, die sich laufend an mutierte Virusvarianten anpassen können, was auch zulassungstechnisch eine große Herausforderung sein werde.

Kapitel 20: Spotlight: Natur, Kultur und Covid-19 – ein Essay für eine globale Seuchengeschichte (Heiner Fangerau und Alfons Labisch)

Können wir mit Blick auf die molekularbiologischen, virologischen oder gentechnischen Aspekte das aktuelle Seuchengeschehen angemessen erfassen? Die Medizinhistoriker Heiner Fangerau und Alfons Labisch skizzieren in ihrem Spotlight einen multiperspektivischen und zugleich integrativen Ansatz für eine Seuchengeschichte mit dem Ziel, „den gesamten Ereignisraum von den Ursachen, unter denen neue Erreger entstehen, über die weltweite Ausbreitung bis hin zu den Auswirkungen vor Ort zu erfassen“ (S. 437). Als Hintergrund ihrer Gedanken weisen sie das dynamische Verhältnis von Natur und Kultur und die daraus resultierenden, stets labilen lokalen und regionalen Biosphären aus. Sozial und kulturell bedingte wissenschaftliche und gesellschaftliche Aushandlungsprozesse führten zur Benamung, Kommunikation und Inszenierung von – zunächst unbekannten – Krankheitsursachen und den nachfolgenden wiederum kulturell bedingten Gegenmaßnahmen. Auf der Grundlage einer datengetriebenen Produktion und Kommunikation führten Effekte einer weltweiten Verdichtung zu einer Neugestaltung und Störung von Biosphären – und damit zu den permanent drohenden „new emerging diseases“. Diese verschiedenen Aspekte könnten – notwendig immer im Gesamtzusammenhang gesehen – in weiteren Schritten auf einzelne Regionen, Krankheiten oder weitere Fragestellungen hin fokussiert werden. Die empirischen Ergebnisse stellten jeweils Knoten in einem nicht gewichteten Netz interagierender Faktoren dar: sie bildeten ein übergangs- oder nahtloses Netzwerk. Dies ermögliche, jeweils lokal spezifizierte Seuchengeschehen in ihrem globalen Entstehen und Zusammenwirken zu analysieren.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Kapitel 21: Rückblick auf die Grüne Gentechnik in Europa (Wolfgang van den Daele und Inge Broer)[3]
Der Beitrag diskutiert die Hintergründe und Legitimationen für die restriktive Regulierung, die den Einsatz der Grünen Gentechnik in Europa bis in die Gegenwart blockiert. Die Regulierung wird mit der Vorsorge vor den besonderen Risiken gentechnisch veränderter Organismen begründet. Es gibt jedoch trotz umfangreicher Sicherheitsforschung und nach jahrzehntelangem Anbau außerhalb Europas bis heute weder empirische Anhaltspunkte noch auch nur ein theoretisches Modell dafür, dass gentechnisch veränderte Pflanzen schädlicher oder unsicherer sein könnten als konventionell gezüchtete neue Pflanzen. Gelegentliche alarmierende Befunde, die in der Öffentlichkeit breit diskutiert worden sind, haben sich allesamt bei wissenschaftlicher Überprüfung als nicht einschlägig oder nicht tragfähig erwiesen.

Gleichwohl ist die von den führenden Wissenschaftsorganisationen erhobene Forderung nach einer Entschärfung der Regulierung weder in der Gesellschaft, noch in der Politik auf Resonanz gestoßen. Es gibt ein stabiles Meinungsklima, das der Akzeptanz der Grünen Gentechnik entgegensteht. Dass Pflanzen, die gentechnisch verändert sind eben deshalb ein besonderes Risiko bergen, gilt als ausgemacht. Die Politik folgt eher der Risikowahrnehmung in der Bevölkerung als der Risikoprüfung in der Wissenschaft. Und sie hat dafür in Deutschland höchstrichterliche Billigung bekommen. Das Bundesverfassungsgericht hat die restriktive Regulierung unter Verweis auf den Widerstand in der Bevölkerung mit dem Vorsorgeprinzip gerechtfertigt.

Die gesellschaftliche und politische Blockade der Grünen Gentechnik ist eine Abkehr vom liberalen Innovationsregime: Neue Technik wird nicht zugelassen, weil sie mehrheitlich nicht gewollt ist. Das kann man als Demokratiegewinn verbuchen. Aber es hat erhebliche Kosten: Man gewinnt nichts für den Schutz der menschlichen Gesundheit und die Integrität der Umwelt und verbaut sich den Zugang zu technischen Optionen, die dazu beitragen könnten, die etablierte Landwirtschaft produktiver und zugleich ökologisch nachhaltiger zu machen. Ob Europa angesichts der neueren gentechnischen Methoden und Potenziale von der Blockade der Grünen Gentechnik abrücken kann, bleibt abzuwarten.

Kapitel 22: Spotlight: Welche Folgen hat das EuGH-Urteil zur rechtlichen Einordnung von Mutagenese-Organismen? (Hans-Georg Dederer)
Das Spotlight von Hans-Georg Dederer analysiert das wegweisende Urteil des Europäischen Gerichtshofes (EuGH) vom 25.07.2018 mit Blick auf die Urteilsbegründung und

3 Folgt der Zusammenfassung am Textanfang des Beitrags.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

prozessuale Situation. Das genannte Urteil habe zur Folge, dass genomeditierte Organismen als gentechnisch veränderte Organismen (GVO) einzustufen seien. Mit dieser Einstufung gingen umfangreiche Auflagen für die Freisetzung und das Inverkehrbringen dieser Organismen einher, welche dem Autor zufolge Probleme des Normvollzugs nach sich zögen. So entstünden u. a. hohe Hürden für die Genehmigung und Durchführung von Feldversuchen, aufwendige Kennzeichnungspflichten und Schwierigkeiten der Nachweisbarkeit bestimmter Mutationen, die bspw. bei Haftungsfragen wegen „gentechnischer Kontamination" relevant werden könnten. Des Weiteren dürften sich negative welthandelsrechtliche und wirtschaftliche Auswirkungen ergeben, wobei der Autor das unterschiedliche Schutzniveau von genomeditierten Organismen gegenüber weitaus stärker und unspezifischer veränderten Mutageneseorganismen als inkonsistent und mit dem Recht der Welthandelsorganisation unvereinbar sowie als schwer zu rechtfertigende Handelshemmnisse für Drittstaaten einstuft. Der Beitrag endet mit einem Appell an die Politik, die relevante Richtlinie 2001/18/EG zu ändern.

Kapitel 23: Gentechnische Anwendungen im Spiegel der nachhaltigen Entwicklung (Ortwin Renn)
Kann Gentechnik einen Beitrag zu mehr Nachhaltigkeit in der Landwirtschaft leisten? Geleitet von dieser Frage erstellt Ortwin Renn in seinem Beitrag eine „Nachhaltigkeitsbilanz" der Grünen Gentechnik. Der Autor plädiert dafür, nachhaltige Entwicklung als Leitbild für eine gemeinwohlorientierte Gentechnikbewertung zu etablieren und stellt Chancen und Risiken von Gentechnik jeweils mit Blick auf die ökologische, ökonomische und soziokulturelle Dimension von Nachhaltigkeit dar.

Unter ökologischer Nachhaltigkeit fasst er v. a. drei Ziele: Dekarbonisierung, Dematerialisierung und Renaturalisierung. Während Gentechnik sich kaum auf die beiden ersteren auswirke, lasse sie mit Blick auf Renaturalisierung und Biodiversität sowohl größere Chancen als auch größere Risiken erkennen. Einerseits könnten gentechnisch veränderte Pflanzen einen substanziellen Beitrag zu ökologischer Nachhaltigkeit leisten, bspw. durch die Herstellung an regionale Bedingungen angepasster bzw. ertragreicherer Pflanzensorten. Andererseits bestünden durch potenziellen Gentransfer von Kultur- auf Wildpflanzen sowie den durch die Gentechnik möglicherweise beschleunigten Trend hin zu Monokulturen die Risiken einer Verringerung der Biodiversität und Belastungen von Ökosystemen.

Unter ökonomischen Aspekten der Nachhaltigkeit fasst Ortwin Renn ebenfalls drei Ziele: Versorgungssicherheit, Förderung der Kreislaufwirtschaft sowie sozial und langfristig abgesicherte Beschäftigungs- und Eigentumsverhältnisse (bspw. die Sicherung der Existenzfähigkeit bäuerlicher Betriebe). Der Gentechnik attestiert er „das Poten-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

zial, mittel- und langfristige wirtschaftliche Vorteile für Anbieter von Agrardienstleistungen, Saatguthersteller und landwirtschaftliche Betrieben zu bieten“ (S. 489), die allerdings unter den gegebenen Marktstrukturen hauptsächlich großen Agrarfirmen und Saatgutherstellern zu Gute kämen. Gentechnik spiele bei den gegenwärtigen Konzentrationsprozessen keine ursächliche, möglicherweise aber eine verstärkende Rolle. Sie biete aber auch Chancen für Kleinunternehmen, ihr Einkommen zu verbessern und ihre Existenz zu sichern.

Der sozialen Komponente der Nachhaltigkeit ordnet Ortwin Renn vier Ziele zu: „Gleichheit der Lebensbedingungen (intra- und intergenerationale Gerechtigkeit), Erhalt der menschlichen Gesundheit, Souveränität und Teilhabe am wirtschaftlichen und politischen Geschehen sowie soziale und kulturelle Akzeptanz“ (S. 490). Ob Gentechnik zur Erreichung dieser Ziele beitrage oder ihnen abträglich sei, hänge v. a. von der Art ihrer Einführung und Regulierung ab, wobei der Autor das Potenzial für Chancen in diesem Bereich als eher gering, das für Risiken dagegen als weitreichend, aber nicht schwerwiegend einstuft.

Da viele Menschen mit Gentechnik industrialisierte Landwirtschaft, Prozesse der Marktkonzentration, Massentierhaltung und Profitmaximierung assoziierten, setze ihre Akzeptanz strikte staatliche Regulierung voraus. Gentechnik könne jedoch weder die strukturellen, wirtschaftlichen und politischen Probleme, wie bspw. durch Armutsgefälle und Verteilungsungerechtigkeit bedingte Ernährungskrisen, lösen, noch als „Sündenbock“ für jegliche Probleme globaler Landwirtschaft dienen. Insgesamt attestiert Ortwin Renn der Gentechnik auf Basis der drei Komponenten der Nachhaltigkeit wesentliche Potenziale für eine gemeinwohlorientierte gesellschaftliche Transformation, die es allerdings aktiv zu gestalten gelte.

Kapitel 24: Landwirtschaft und Medizin – Antipoden bei der Wahrnehmung der Gentechnik in Deutschland (Jürgen Hampel, Constanze Störk-Biber, Michael M. Zwick und Cordula Kropp)

Der Beitrag von Jürgen Hampel und Kolleg*innen stellt die Ergebnisse des TechnikRadar 2020, einer aktuellen Studie über die Haltung der deutschen Öffentlichkeit zu verschiedenen Anwendungen der Gentechnik vor. Bei der Untersuchung der Einstellungen zum Gentechnikeinsatz in der Landwirtschaft wurden die Einstellungen zur klassischen Gentechnik und zur seit Jahrzehnten eingesetzten, bisher aber kaum umstrittenen Mutagenesezüchtung, bei der neue Pflanzensorten durch den Einsatz von genverändernder Bestrahlung oder von Chemikalien hergestellt werden, verglichen. Beide Techniken seien auf hohe Ablehnung gestoßen, was die Autor*innen auf verbreitete und durch Werbung verstärkte, romantisierende Vorstellungen von Landwirt-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

schaft, die Hochschätzung von Natur und Natürlichkeit sowie fehlende Nutzenerkennung zurückführen. Auch gegenüber der gentechnischen Herstellung von Laborfleisch, das von Befürworter*innen als Ansatz zur Lösung globaler Ernährungs-, Umwelt- und Tierschutzprobleme dargestellt werde, bestehen der Studie zufolge große Vorbehalte seitens der Öffentlichkeit. Als Gründe für die verbreitete Ablehnung werden u. a. Entfremdung, Sicherheitsbedenken und dass Laborfleisch kaum als adäquater Lösungsansatz für die globalen Ernährungsprobleme gesehen wird, angeführt. Im Bereich medizinischer Anwendungen fragte der TechnikRadar 2020 zunächst die Einstellungen zur Gewinnung von Ersatzorganen aus genetisch veränderten Tieren (Xenotransplantation) sowie aus Stammzellen (Organoide) ab. Tierschutzgründe hätten zu einer hohen Ablehnung der Xenotransplantation geführt, wohingegen die Transplantation von im Labor hergestellten Organoiden hohe Zustimmungswerte verzeichnet habe und nur von einem Fünftel für ethisch inakzeptabel gehalten werde. Bei der Untersuchung der Einstellungen zur Gentherapie differenzierte die Studie zwischen Gentherapie am Erwachsenen, Gentherapie am Embryo und Keimbahntherapie, denen jeweils eine stark abgestufte Akzeptanz korrespondiere: während 70 % der Befragten Gentherapie an Erwachsenen befürworteten, habe nicht einmal jeder Fünfte der Keimbahntherapie zugestimmt. Die grundsätzliche Ablehnung der Keimbahntherapie falle jedoch mit der Hälfte der Befragten im Vergleich zu früheren Umfragen überraschend gering aus. Die Autor*innen betonen abschließend die Ausdifferenzierung gesellschaftlicher Einstellungen zur Gentechnik entlang bestimmter Anwendungen, die eine pauschale Ablehnung Grüner und eine pauschale Zustimmung zu Roter Gentechnik hinter sich gelassen habe und fordern, dies in der Wissenschaftskommunikation zu berücksichtigen.

Kapitel 25: Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Gentechnologien: eine Synopse (Angela Osterheider, Louise Herde und Lilian Marx-Stölting)
Ein Alleinstellungsmerkmal der Arbeit der IAG *Gentechnologiebericht* sind die sog. Problemfelderhebung und die Indikatorenanalyse, die hinsichtlich ihrer Ziele, Methodik und Ergebnisse in dem Beitrag von Angela Osterheider, Louise Herde und Lilian Marx-Stölting vorgestellt werden. Im Zentrum steht dabei das vielschichtige und von den verschiedensten Fachdisziplinen geprägte Feld der Gentechnologien in Deutschland. Darunter fallen Themen, die zum Teil seit Beginn der Arbeit der IAG im Rahmen von Themenbänden behandelt worden sind: so wird eine Untersuchung der Entwicklung über die Zeit hinweg ermöglicht: Gentherapie, Grüne Gentechnologie, Gendiagnostik, Stammzellforschung, Epigenetik, synthetische Biologie und Organoidforschung (als Teilbereich der Stammzellforschung). Diese Themenfelder werden in einer messbaren und repräsentativen Form für die fachliche und interessierte breitere Öffentlichkeit er-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

schlossen. Im Rahmen dieses Ansatzes werden zunächst qualitative Problemfelder, d. h. öffentlich diskutierte Aspekte und Fragen zu den Themen, erhoben, die dann den vier Leitdimensionen (wissenschaftliche, ethische, soziale und ökonomische Dimension) sowie Indikatoren (quantitative Daten im Zeitverlauf) zugeordnet werden. Die im Rahmen des „Fünften Gentechnologieberichts" beleuchteten Problemfelder sind: Realisierung Forschungsziele, Forschungsstandort Deutschland, öffentliche Wahrnehmung, soziale Implikationen, gesundheitliche Risiken, Dialogverpflichtung der Forschung und ethische Implikationen. Die Indikatoren, die die genannten Problemfelder quantitativ beschreiben und somit ihre Bedeutung messbar machen sollen, betreffen die mediale Abbildung, die Anzahl an Neuerscheinungen, Online-Suchanfragen, internationalen Fachartikeln, Fördermitteln durch den Bund, die DFG und die EU sowie öffentlichen Veranstaltungen zu den jeweiligen Themenfeldern.

Kapitel 26: Spotlight: Expert*innen auf dem Gebiet der SynBio. Eine Recherche unter Anwendung des ExpertExplorers (Angela Osterheider, Melanie Leidecker-Sandmann, Sarah Kohler, Volker Stollorz, Meik Bittkowski, Yannick Milhahn und Markus Lehmkuhl)

Die synthetische Biologie (SynBio) ist ein höchst interdisziplinärer Forschungszweig, der ein ganzes Spektrum naturwissenschaftlicher Disziplinen vereint. Dies führt zu Schwierigkeiten, Expert*innen auf dem Gebiet als solche zu erkennen, da sich selbst Wissenschaftler*innen der SynBio nicht vorrangig als solche bezeichnen würden. Der Beitrag von Angela Osterheider und Kolleg*innen verfolgt daher zwei Ziele: Zum einen wird die Webapplikation ExpertExplorer vorgestellt, die fachlich ausgewiesene Expert*innen auf einem Forschungsgebiet anhand ihrer Publikationen ermitteln kann. Zum anderen beschreiben die Autor*innen unter Anwendung des ExpertExplorers die Forschungslandschaft SynBio, indem v. a. in Deutschland tätige Wissenschaftler*innen mit Expertise auf dem Gebiet der synthetischen Biologie recherchiert werden. Abschließend wird die Funktionsweise des ExpertExplorers sowie die vorgestellte Analyse reflektiert und ein Fazit gezogen. Die Autor*innen halten die Applikation für geeignet, um sich schnell und umfassend einen aktuellen Überblick über fachlich ausgewiesene Expert*innen auf den Feldern biomedizinischer Forschung zu verschaffen und auch langfristige Entwicklungen von Forschungslandschaften sichtbar zu machen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht:
Sina Bartfeld, Stephan Clemens, Tobias J. Erb, Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Stefan Mundlos, Jens Reich, Silke Schicktanz, Jochen Taupitz, Jörn Walter, Eva C. Winkler und Martin Zenke

Kurzfassung der Handlungsempfehlungen der IAG *Gentechnologiebericht*[1]

Monitoring der Gentechnologien

Die gesellschaftliche Relevanz gentechnologischer Entwicklungen hat sich letzten Jahren in rasant fortschreitenden Technologieentwicklungen mit disruptivem Potenzial und weltweit geführten Debatten z. B. um Keimbahninterventionen und Embryoide widergespiegelt. Aus diesem Grund bleiben ein interdisziplinäres Monitoring der Gentechnologien und die Förderung gesellschaftlicher Diskurse hochaktuelle Aufgaben. Die IAG *Gentechnologiebericht* empfiehlt daher, gentechnologische Verfahren, Forschungen und Anwendungen sowie ihre ethischen und gesellschaftspolitischen Dimensionen auch weiterhin interdisziplinär und international zu reflektieren und wo nötig, konkrete Handlungsempfehlungen zu entwickeln. Im Folgenden sind zu den Themenfeldern Stammzellforschung und Organoidtechnologie, Gentherapie, Gendiagnostik, Epigenetik, Grüne Gentechnik, Einzelzellanalyse und synthetische Biologie Handlungsempfehlungen aus Sicht der Mitglieder der IAG *Gentechnologiebericht* wiedergegeben.

Handlungsempfehlungen zur Stammzellforschung

- *Bedeutung der Stammzellforschung:* Die Stammzellforschung hat durch die neuen Techniken, patienten- und krankheitsspezifische Stammzellen aus normalen Körperzellen künstlich herstellen zu können, einen enormen Entwicklungsschub bekommen. Damit ergeben sich neue Chancen für die regenerative und personalisierte Medizin, Gen- und Biotechnologie. Eine exzellente Grundlagenforschung und kliniknahe Forschung sind der Schlüssel für eine erfolgreiche Translation von stammzellbasierten

1 Dies ist eine Kurzfassung der aus der Sicht der Mitglieder der IAG wichtigsten Empfehlungen basierend auf den folgenden ausführlichen „Handlungsempfehlungen zu den Themenfeldern der IAG *Gentechnologiebericht*".

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Verfahren in Medizin, Gen- und Biotechnologie und sollten daher gezielt und langfristig gefördert werden.

- *Genome-Editing von Stammzellen:* Die neuen Techniken des Genome-Editing sollten konsequent und langfristig erforscht werden, da sie neue Möglichkeiten zur patientenspezifischen Therapie und Medikamentenentwicklung (personalisierte Medizin, Präzisionsmedizin) für bislang nicht oder nur schwer therapierbare Erkrankungen erwarten lassen. Gleichzeitig sollten Sicherheits- und Risikoaspekte möglicher Anwendungen des Genome-Editing gründlich erforscht werden, da nur so eine fachkompetente Beurteilung und Abwägung der Chancen und Risiken erfolgen kann.
- *Therapeutische Anwendungen humaner pluripotenter Stammzellen:* Es ist zu erwarten, dass die derzeit weltweit durchgeführten klinischen Studien mit aus humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) abgeleiteten Zellprodukten in absehbarer Zeit in erfolgreiche Therapien münden werden. Der Gesetzgeber in Deutschland sollte Patientinnen und Patienten im Inland – allein schon wegen ihres Grundrechts auf Leben und körperliche Unversehrtheit – diese Therapien nicht vorenthalten.
- *Ungeprüfte Stammzelltherapien:* Wir sehen mit Besorgnis die in zunehmendem Maße international angebotenen ungeprüften Behandlungsangebote mit Stammzellen, die Menschen in häufig verzweifelten Lebenssituationen ansprechen wollen. Wissenschaftlich fundierte Informationsangebote für Patientinnen und Patienten über klinisch geprüfte Behandlungsmöglichkeiten mit Stammzellen sollten daher vorgehalten und langfristig gefördert werden.
- *Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen:* Die IAG empfiehlt eine Aufhebung des durch das Stammzellgesetz festgelegten Stichtags oder zumindest die Einführung eines gleitenden Stichtags oder eine Einzelfallprüfung. Auch die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen sollten nicht nur zu Forschungszwecken, sondern auch zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken zulässig sein.
- *Patentierung von auf humanen embryonalen Stammzellen basierenden Verfahren:* Die europäische Regelung zur Patentierung von hES-Zellen und von auf hES-Zellen basierenden Verfahren und Produkten ist problematisch. Sie führt zudem zu rechtlichen Inkonsistenzen mit den Regelungen in fast allen EU-Mitgliedsstaaten, die Forschung an hES-Zellen und in vielen Mitgliedstaaten auch die kommerzielle Verwendung hES-Zell-basierter Verfahren und Produkte erlauben.

Handlungsempfehlungen zur Organoidtechnologie

- *Die Bedeutung der Organoidtechnologie für die Biomedizin:* Durch die Möglichkeit der Nutzung von Organoiden als individuelle Krankheitsmodelle hat die Organoidtechno-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

logie ein hohes Potenzial für die personalisierte Medizin. Translationale Forschung und klinische Studien mit anderen organoidbasierten personalisierten Therapien, bspw. in der Krebstherapie, sollten gezielt gefördert werden. Auch pharmazeutisch orientierte Grundlagenforschung und Kooperationen zwischen Forschung und Pharmaindustrie sollten unterstützt werden.

- *Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an Hirnorganoiden:* Nach derzeitigem Wissensstand ist Hirnorganoiden ein Bewusstsein und entsprechend ein Schutzanspruch unbedingt abzusprechen; selbst rudimentäre Formen von Bewusstsein werden Hirnorganoide auch bei weiteren Fortschritten der Forschung auf absehbare Zeit nicht entwickeln können. Vor diesem Hintergrund stehen der grundrechtlich geschützten Wissenschaftsfreiheit abgesehen von Rechten der Spenderinnen und Spender der für die Herstellung der Hirnorganoide verwendeten Ausgangszellen und abgesehen von Belangen des Tierschutzes, die beide gleichermaßen vom geltenden Recht hinreichend gewahrt sind, keine Belange von verfassungsrechtlichem Gewicht gegenüber. Weitergehende Beschränkungen der Forschung an und mit Hirnorganoiden sind deshalb auf absehbare Zeit nicht zu rechtfertigen.
- *Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an Embryoiden:* Es müssen klare rechtliche Rahmenbedingungen für die Embryoidforschung geschaffen werden, die der Wissenschaftsfreiheit angemessen Rechnung tragen, und bestehende Gesetze zur Forschung an menschlichen Embryonen ihrerseits vor diesem Hintergrund überprüft werden. Dringend revisionsbedürftig ist z. B. das strikte Verbot der Forschung mit menschlichen Embryonen. Sie sollte in bestimmtem Umfang auch in Deutschland erlaubt werden, und zwar – nach erfolgter Zustimmung der biologischen Eltern – zumindest mit Embryonen, die zwar für Fortpflanzungszwecke erzeugt wurden, aber endgültig nicht mehr dafür verwendet werden und deshalb andernfalls verworfen werden. Es sollte auch eine zukünftig unter Umständen möglich werdende Nutzung von Embryoiden im Reproduktionskontext mit Bedacht und in Anbetracht des Wohls des dabei entstehenden Menschen explizit verboten werden.

Handlungsempfehlungen zur Epigenetik

- *Epigenetik und individuelle Anpassung:* Die Erforschung der Ursachen und Folgen epigenetischer Veränderungen im Rahmen kontrollierter, populationsbasierter Vergleichsstudien ist von großer lebenswissenschaftlicher und gesellschaftlicher Bedeutung und ein wichtiger Baustein für die Gesundheitsvorsorge. Derartige Studien sollten durch eine interdisziplinäre psychosoziale und ethische Begleitung ergänzt werden, um so über die Bedeutung möglicher Gesundheitsrisiken und die Problematik damit verbundener individueller Verantwortungszuschreibung zu reflektieren.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

- *Epigenetische Diagnostik, Therapie- und Interventionsansätze:* Die Entwicklung geeigneter Tests, Wirkstoffe und Methoden für epigenetische Diagnoseverfahren sollte intensiv unterstützt werden. Gleiches gilt für die Entwicklung neuer epigenetischer Therapieansätze und -verfahren.
- *Epigenomforschung:* Es wird notwendig sein, diese neue Forschungsaktivität national und international nachhaltig zu erhalten und mit den neuen Entwicklungen der Einzelzellanalytik zusammenzuführen. Darüber hinaus werden auch die ethischen Fragen zur Epigenomforschung und zu neueren Verfahren wie dem Epigenome-Editing untersucht werden müssen.
- *Epigenetik und Ethik:* Aus ethischer, rechtlicher und soziologischer Sicht ist ein interdisziplinär stattfindender Diskurs um epigenetische Daten und Konzepte breit zu führen. Hierzu müssen geeignete Foren, Strukturen und Institutionen identifiziert werden, in denen eine zielgruppenbezogene, sachlich fundierte, kritische Auseinandersetzung über gesellschaftliche Auswirkungen der Forschungsergebnisse zur epigenetischen Vererbbarkeit wie der Möglichkeiten und Risiken epigenomischer Eingriffe geführt werden kann. Die wissenschaftlichen Akademien könnten hierzu einen wesentlichen Beitrag leisten.

Handlungsempfehlungen zur Gendiagnostik

- *Technologieentwicklung und ihre Anwendung:* Der technologische Fortschritt in der Genomanalyse hat zu einer massiven Ausweitung der Anwendungsmöglichkeiten geführt. Es ist davon auszugehen, dass diese Entwicklung noch lange kein Ende gefunden hat und die Kosten für Genomanalysen weiter sinken werden. Deutschland muss an dieser Technologieentwicklung aktiv beteiligt sein, sowohl was die Technologien selbst, als auch was die Anwendung in der Medizin betrifft. Für die Anwendungen der neuen Sequenziermethoden bedarf es eines flexiblen und innovativen Einsatzes von Forschungsgeldern und, in der klinischen Anwendung, von Erstattungsregelungen. Derzeit wird nicht das beste Verfahren erstattet, sondern das, welches durch den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vorgegeben ist. Dies wirkt sich als Innovationsbremse für neue Verfahren aus. Für die Erprobung von neuen Verfahren der Genomanalyse in der Klinik ergibt sich zwischen Forschung und Erstattung durch die Kassen eine Finanzierungslücke, die für eine erfolgreiche Translation geschlossen werden muss.
- *Datenverarbeitung und -kommunikation verbessern:* Die Möglichkeit, ganze Genome in kurzer Zeit für einen geringen Preis analysieren zu können, wird viele Bereiche der Medizin beeinflussen. Genome sind riesige Datenspeicher und ihre Information muss auch entsprechend verarbeitet werden. Es ist daher unerlässlich, dass neben

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der neusten Technologie zur Datengenerierung auch eine entsprechend leistungsfähige Datenverarbeitung zur Verfügung steht. Datenbanken, die die genomischen Daten speichern und vergleichen, sind für eine erfolgreiche Anwendung daher unerlässlich.

- *Angemessene Versorgung und Anwendung sichern:* Um ein hohes Maß an Behandlungsqualität in der genomischen Diagnostik zu erreichen, bedarf es einer stringenten, strukturierten und abgestimmten Vorgehensweise unter klinischen Expertinnen und Experten mit Spezialwissen aus verschiedenen Disziplinen, idealerweise in enger Verknüpfung mit Forschung. So sollte ein strukturierter Patientenpfad die Ratsuchenden erst an ein Zentrum führen, wo anhand der vorliegenden medizinischen Befunde von Expertinnen und Experten über das geeignete diagnostische Vorgehen entschieden wird. Diese Herausforderung sollte entsprechend qualifizierten Zentren übertragen werden. Eine vollständige Kommerzialisierung birgt die Gefahr einer Indikationsinflation und der Produktion von unnötigen Daten, was hohe Kosten verursacht, aber nicht zum Patientenwohl beiträgt.
- *Die medizinische Anwendung und Translation in die Klinik bedarf speziell ausgebildeter Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler:* Die Interpretation genomischer Daten ist kompliziert. Die Interpretation von Varianten, ihre klinische Einordnung und ihre Bedeutung für das Individuum bedürfen einer besonderen Beratung, die Teil des diagnostischen Programms darstellen sollte. Dies beinhaltet die Information und Beratung zu Ergebnissen, die mit der ursprünglichen Fragestellung nicht in Zusammenhang stehen, die jedoch für die Gesundheit und die weitere Lebensführung eine entscheidende Rolle spielen können.
- *Ethische Aspekte und das Gendiagnostikgesetz:* Das Gendiagnostikgesetz (GenDG), das im April 2009 vom Bundestag verabschiedet wurde, hat zur Akzeptanz genetischer Untersuchungen in der Bevölkerung beigetragen. Durch den seit Inkrafttreten des Gesetzes stattgefundenen technologischen Fortschritt sind allerdings einige der Regelungen nicht mehr zeitgemäß. Die im Gesetz ursprünglich vorgesehene Untersuchung einzelner weniger Gene wird jetzt durch Exomsequenzierung oder Ganzgenomsequenzierung abgelöst. Hieraus ergeben sich neue Herausforderungen. Das Gendiagnostikgesetz muss entsprechend überarbeitet und aktualisiert werden und die Regelungen an die neuen diagnostischen Möglichkeiten angepasst werden. Wie mit genomischen Daten in Zukunft umgegangen wird, bedarf einer ethischen und gesellschaftlichen Diskussion.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Handlungsempfehlungen zur somatischen Gentherapie

- *Forschung in Deutschland:* Angesichts der hohen Preise für Gentherapeutika sollten im Interesse der Patientinnen und Patienten klare Regelungen getroffen werden, um einen breiten Zugang zu neuartigen, evidenzbasierten Therapien, deren Entwicklung über viele Jahre mit Steuermitteln gefördert wurde, sicherzustellen. Mit dem Ziel der effizienteren klinischen Umsetzung der erfolgreichen akademischen Gentherapieforschung in Deutschland empfiehlt die IAG die Implementierung strukturierter Programme zur Förderung der Translation innovativer zell- und gentherapeutischer Ansätze. Zudem könnten bundesweite Kompetenzzentren analog zu den Deutschen Gesundheitszentren einen Beitrag zur koordinierten Entwicklung der Gentherapie leisten.
- *Keimbahninterventionen:* Die IAG hält Keimbahninterventionen durch Genome-Editing mit Auswirkungen auf geborene Menschen für derzeit nicht vertretbar und sieht auch, zumindest vor dem Hintergrund der deutschen Rechtslage zur PID, praktisch kaum eine medizinische Indikation für eine solche Anwendung. Das Verbot von Keimbahninterventionen in Deutschland ergibt sich aus dem Embryonenschutzgesetz. Allerdings ist nicht ausgeschlossen, dass das bestehende Verbot der Keimbahninterventionen auf Basis der Fortschritte z. B. im Bereich induzierter pluripotenter Stammzellen und deren Differenzierbarkeit in Keimbahnzellen, technisch umgangen werden kann. Dies müsste bei einer möglichen Novellierung des Embryonenschutzgesetzes beachtet werden.

Handlungsempfehlungen zur Grünen Gentechnologie

- *Anwendung und Regulierung:* In einem ersten Schritt sollten die Definitionen genetisch veränderter Organismen modifiziert werden und genomeditierte Pflanzen mit Veränderungen, die nicht von natürlich auftretenden zu unterscheiden sind, von der Regulierung nach Direktive 2001/18/EC ausgenommen werden. Vergleichbares ist in den meisten Industrieländern (z. B. USA, Kanada, Australien, Japan, Brasilien und Argentinien) absehbar oder bereits geschehen. In einem zweiten Schritt sollte ein völlig neues Regelwerk entwickelt werden, das stärker auf der Beurteilung der Eigenschaften des Produkts basiert statt auf der verwendeten Methode der Produktentwicklung; potenzielle Risiken sollten auf der Grundlage wissenschaftlicher Evidenz beurteilt werden.
- *Innovation:* Die Grundlagenforschung z. B. an pflanzlichen Resistenz- oder Stresstoleranzmechanismen sollte weiterhin öffentlich gefördert werden, um züchterische Innovationen für gesündere Lebensmittel und nachhaltigere Produktion voranzubringen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

- *Forschungsfreiheit:* Eine sehr nachteilige Einschränkung der Grundlagenforschung in Deutschland ist die faktische Verhinderung von kontrollierten Feldversuchen. Ähnlich wie in der Schweiz sollte eine zentrale Einrichtung aufgebaut werden, um wissenschaftliche Feldstudien mit genetisch veränderten Pflanzen ohne Bedrohung durch Vandalismus durchführen zu können.
- *Diversität:* Vor allem in Ländern des Globalen Südens sollte der Aufbau von Kapazitäten unterstützt werden, die die Forschung an neuen Züchtungsmethoden für die Verbesserung von unter den örtlichen Bedingungen wichtigen Nutzpflanzen („orphan crops") ermöglichen. So können auch Abhängigkeiten von global operierenden Unternehmen und Patenten verringert werden.

Handlungsempfehlungen zur synthetischen Biologie

- *Die Rolle der synthetischen Biologie in der Bioökonomie:* Um den Übergang von einer fossilbasierten Synthesechemie zu einer nachhaltigen Bioökonomie zu ermöglichen, wird es notwendig sein, noch mehr als bisher synthetisch-biologische Ansätze und Technologien gezielt zu fördern und frühzeitig finanzielle und steuerliche Anreize zu setzen. Im Rahmen europäischer Anstrengungen (European Green Deal) sollte Deutschland als bedeutender Pharma-, Chemie- und Biotechnologiestandort für die Entwicklung einer nachhaltigen, modernen Bioökonomie eine führende Rolle übernehmen.
- *Standardisierung in der synthetischen Biologie:* Zusätzlich zu entsprechenden Förderprogrammen, die dem Aufbau einer nationalen bzw. europäischen synthetischen Biologielandschaft dienen, sollten sichere Forschungs- bzw. Industriestandards etabliert werden, um einen Übergang von der traditionellen Bio(techno)logie in eine digitalisierte und automatisierte biotechnologische Forschungs- und Produktionslandschaft zu gestalten. Hier könnte unter Berücksichtigung langer Erfahrungswerte in der Gentechnik und Molekularbiologie Europa internationale Standards setzen, um die regulatorischen Rahmenbedingungen forschungs- und innovationsfreundlich zu gestalten, ohne die Sicherheit zu beeinträchtigen.
- *Bottom-up: Künstliche Zellen und lebensähnliche Systeme:* Die Bottom-up-synthetische-Biologie kann als Motor für die Entwicklung komplett neuer nano- und biotechnologischer Verfahren dienen, die von der mikro-fluidischen Fabrikation über zellfreie Produktion bis zur Synthese und dem Einsatz künstlicher Organelle reichen. Aufbauend auf den ersten Erfolgen und der Spitzenrolle der europäischen Forschung sollte der internationale Vorsprung weiter gezielt ausgebaut werden. Neben Vernetzungsangeboten braucht es nationale und europäische Förderlinien, um in den

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

nächsten zehn Jahren die beeindruckenden Fortschritte in der Grundlagenforschung erfolgreich in die Anwendung zu überführen.

Handlungsempfehlungen zur Einzelzellanalytik

- *Einzelzellanalytik in der Biologie, Biotechnologie und Biomedizin:* In Zukunft wird es wichtig sein, die breite Nutzung von Einzelzelldaten in der biomedizinischen Forschung und Anwendung zu etablieren. Deutschland verfügt über sehr gute, international aufgestellte Forschungszentren, in denen Einzelzelltechnologien und die bioinformatische Bearbeitung von Einzelzelldaten auf hohem Niveau vorangetrieben werden. Diese Strukturen sollten gestärkt und auf der Basis dieser Knoten ein breites nationales Kompetenznetz in diesem wichtigen Feld aufgebaut werden.
- *Datenanalyse und Infrastruktur:* Für eine breite vergleichende Nutzung der komplexen Einzelzelldaten sind geeignete zentrale Datenbankstrukturen unabdingbar. Das im Rahmen der nationalen Forschungsdateninfrastruktur (NFDI) geförderte Deutsche Humangenom-Phenom-Archiv „GHGA" bietet hier innovative Lösungen zur sicheren Lagerung und Nutzung von Einzelzelldaten. Hierfür wird eine nachhaltige Förderbasis (Verstetigung) unabdingbar sein.
- *Fachspezifische Implikationen:* An den Universitäten und Forschungseinrichtungen müssen zeitnah interdisziplinäre fachübergreifende Strukturen und Module für die Ausbildung von Fachkräften etabliert werden, um dem zu erwartenden Bedarf an hochqualifiziertem Personal im Bereich Einzelzellanalytik und multimodale Genomik gerecht zu werden.
- *Technologiefolgenabschätzung:* Für die Lagerung, die Nutzung und den Umgang mit komplexen Einzelzellgenomdaten in öffentlichen Datenbanken müssen neue und erweiterte Genomdatenkonzepte etabliert werden. Hierbei ist neben einheitlichen Qualitätskriterien darauf zu achten, optimale Datenformate und Minimalstandards zu definieren, um ein höchstmögliches Maß an Datennutzung und Datenvergleichbarkeit zu ermöglichen.

Stellenwert interdisziplinärer Forschung

Die begleitende interdisziplinäre Forschung zu sozialen, ethischen und rechtlichen Aspekten der Gentechnologieforschung bildet eine wesentliche Grundlage für einen zeitgemäßen öffentlichen Diskurs über neue Technologien und deren normative Bewertung. Um diesen Bereich zu stärken, sollten gezielt Kompetenzzentren im Bereich der ELSA-Forschung mit längerfristiger Struktur wie auch eine Ausbildungslandschaft für den wissenschaftlichen Nachwuchs, die interdisziplinäre Werdegänge fördert, unterstützt werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Abschließend sei auf die gesellschaftliche Bedeutung eines kontinuierlichen interdisziplinären Monitorings der Entwicklung der Gentechnologien in Deutschland hingewiesen. In den letzten 20 Jahren hat die IAG *Gentechnologiebericht* der BBAW aktuelle Entwicklungen in diesem ständig breiter werdenden Feld zeitnah aus unterschiedlichen Blickwinkeln analysiert und für die interessierte Öffentlichkeit aufgearbeitet – in Form der Gentechnologieberichte sowie jährlich erschienener Themenbände zu aktuellen Entwicklungen. Das Format einer interdisziplinären AG hat sich in der Vergangenheit sehr bewährt und sollte nachhaltig unterstützt werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht:
Sina Bartfeld, Stephan Clemens, Tobias J. Erb, Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Stefan Mundlos, Jens Reich, Silke Schicktanz, Jochen Taupitz, Jörn Walter, Eva C. Winkler und Martin Zenke

Handlungsempfehlungen zu den Themenfeldern der IAG *Gentechnologiebericht*

Die Gentechnologien bergen auch 20 Jahre nach der Gründung der IAG *Gentechnologiebericht* eine gesellschaftliche Sprengkraft, bedingt durch eine hohe wissenschaftliche Dynamik, die immer stärker von der Grundlagenforschung in die Anwendung dringt. Neue Methoden, z. B. des Genome-Editing, beschleunigen zudem die Entwicklung und beeinflussen dabei alle gentechnischen Forschungs- und Anwendungsbereiche. Die IAG hat die unterschiedlichen Gentechnologien mit ihren jeweiligen Anwendungsbereichen getrennt in den Blick genommen. Beobachtet wurden insbesondere die Stammzell- und Organoidforschung, die Epigenetik, die Gendiagnostik, die Einzelzellanalytik, die somatische Gentherapie, die Grüne Gentechnologie und die synthetische Biologie. Nach 20 Jahren Laufzeit der IAG werden im Folgenden die aktuell als zentral angesehenen Entwicklungen und darauf bezogene Handlungsempfehlungen für die genannten Themenbereiche zusammengefasst.[2]

1. Handlungsempfehlungen zur Stammzellforschung

Bedeutung der Stammzellforschung

Die Stammzellforschung ist nach wie vor ein besonders dynamisches und zukunftsträchtiges Forschungsgebiet mit maßgeblichem Einfluss auf Entwicklungsbiologie, biomedizinische Grundlagenforschung, regenerative und personalisierte Medizin, Gen- und Biotechnologie. Das Besondere an Stammzellen – im Unterschied zu anderen Zellen in unserem Körper – ist, dass sie sich erstens fast unbegrenzt teilen und vermehren sowie zweitens spezialisierte und je nach Stammzelltyp unterschiedliche Zellen bilden können.

2 Die hier vorgestellten Handlungsempfehlungen basieren auf den Handlungsempfehlungen des „Vierten Gentechnologieberichts“ (Hucho et al., 2018) sowie der Stellungnahme zur Einzelzellanalyse (Walter/Schickl, 2019) und dem Themenband zu Organoiden (Bartfeld et al., 2020). Für den vorliegenden „Fünften Gentechnologiebericht“ wurden sie von der IAG *Gentechnologiebericht* neu bearbeitet und aktualisiert.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

So sind Stammzellen während der Embryonalentwicklung wichtig für den Aufbau der verschiedenen Organe und Gewebe und im erwachsenen (adulten) Organismus für deren Aufrechterhaltung und Reparatur. Natürlich vorkommende wie auch künstlich hergestellte Stammzellen werden nach ihrem jeweiligen Entwicklungspotenzial klassifiziert: Totipotente Stammzellen (die befruchtete Eizelle [Zygote] und die embryonalen Zellen bis zum 8-Zellstadium [beim Menschen]) besitzen die Fähigkeit, alle Zelltypen des Embryos inklusive der extraembryonalen Zellen (Plazenta) und somit einen ganzen Organismus hervorzubringen. Pluripotente Stammzellen sind in der Lage, sich in alle über 200 Zelltypen unseres Körpers auszudifferenzieren. Dieses Potenzial kommt humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) sowie den künstlich hergestellten humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) zu. Multipotente adulte (auch „somatische" oder „gewebespezifische") Stammzellen sind dagegen in ihrem Differenzierungspotenzial bereits auf die Bildung spezifischer Organe oder Gewebe festgelegt.

Die Gewinnung von aus Stammzellen abgeleiteten therapeutisch nutzbaren Zellen ist nach wie vor ein zentrales Anliegen der Stammzellforschung. Dieses wird in zunehmendem Maße bei pluripotenten Stammzellen (hES- und hiPS-Zellen) und bei aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Zellprodukten umgesetzt, die unmittelbar zur Behandlung verschiedener Krankheiten, für Krankheitsmodelle, toxikologische Tests und Studien zur Medikamentenwirksamkeit genutzt werden.

Die Stammzellforschung hat durch die neuen Techniken, patienten- und krankheitsspezifische Stammzellen aus normalen Körperzellen künstlich herstellen zu können, einen enormen Entwicklungsschub bekommen. Damit ergeben sich neue Chancen für die regenerative und personalisierte Medizin, Gen- und Biotechnologie. Eine exzellente Grundlagenforschung und kliniknahe Forschung sind der Schlüssel für eine erfolgreiche Translation von stammzellbasierten Verfahren in Medizin, Gen- und Biotechnologie, und sollten daher gezielt und langfristig gefördert werden.

Genome-Editing von Stammzellen

Genome-Editing bezeichnet Verfahren, bei denen einzelne DNA-Abschnitte, aber auch größere Genbereiche aus dem Genom, möglichst gezielt modifiziert werden. Genome-Editing ist im Zusammenhang mit Stammzellen besonders relevant: In einem mehrstufigen Verfahren können Stammzellen in Zellkultur zuerst mithilfe von Genome-Editing-Verfahren verändert, dann vermehrt und in einem nächsten Schritt in den gewünschten Zelltyp differenziert werden. Genome-Editing wird u. a. für die Herstel-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

lung von Krankheitsmodellen für die Medikamentenentwicklung genutzt. Auch ist die Rückführung von gentechnisch modifizierten Stammzellen in den Körper im Rahmen somatischer Gentherapien grundsätzlich möglich und wird zurzeit klinisch erprobt.

Neben genetischen Veränderungen spielen epigenetische Prozesse eine fundamentale Rolle für die Stammzellbiologie, bspw. bei der Ausbildung eines nachhaltigen funktionalen Gedächtnisses von Körperstammzellen und auch bei der Ausbildung der Pluripotenz in hES-Zellen und iPS-Zellen. Daher sollte ein epigenetisches Monitoring genutzt werden, um die Qualität von Stammzellen und deren Differenzierungspotenzial zu beurteilen.

Die neuen Techniken des Genome-Editing sollten konsequent und langfristig erforscht werden, da sie neue Möglichkeiten zur patientenspezifischen Therapie und Medikamentenentwicklung (personalisierte Medizin, Präzisionsmedizin) für bislang nicht oder nur schwer therapierbare Erkrankungen erwarten lassen. Gleichzeitig sollten Sicherheits- und Risikoaspekte möglicher Anwendungen des Genome-Editing gründlich untersucht werden, da nur so eine fachkompetente Beurteilung und Abwägung der Chancen und Risiken erfolgen kann.

Therapeutische Anwendungen humaner pluripotenter Stammzellen

Die klinische Anwendung von aus humanen pluripotenten Stammzellen gewonnenen Zellen im Rahmen regenerativer Therapien ist nach wie vor ein erklärtes Ziel der Stammzellforschung. Hier hat in den vergangenen Jahren die Anzahl klinischer Studien weltweit deutlich zugenommen, bei denen aus pluripotenten Stammzellen (hES- und hiPS-Zellen) abgeleitete Zellen genutzt werden. Dies beinhaltet sowohl einen Anstieg bei der Anzahl an klinischen Studien als auch ein erweitertes Spektrum der aus pluripotenten Stammzellen erhaltenen Zelltherapeutika. Die Mehrzahl der weltweit durchgeführten klinischen Studien verwendet aus hES-Zellen abgeleitete Zellprodukte. Eine über klinische Studien hinausgehende Anwendung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen für therapeutische Zwecke ist in Deutschland verboten, da das Stammzellgesetz eine Nutzung importierter hES-Zellen nur für Forschungszwecke erlaubt. Grundlage dieses Forschungsvorbehalts war der wissenschaftliche Kenntnisstand zu pluripotenten Stammzellen des Jahres 2002 und damit zu einer Zeit, in der die medizinisch-therapeutische Anwendung pluripotenter Stammzellen (und daraus abgeleiteter Zellprodukte) schwer vorstellbar war. Durch den Forschungsvorbehalt des Stammzellgesetzes fehlt die Perspektive, in Deutschland aus hES-Zellen abgeleitete Zellprodukte in der klinischen Routine therapeutisch einsetzen zu können. Dies ist der entscheiden-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

de Grund, weshalb klinische Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zelltherapeutika in Deutschland nicht durchgeführt werden.

Es steht zu erwarten, dass die derzeit weltweit durchgeführten klinischen Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellprodukten in absehbarer Zeit in erfolgreiche Therapien münden werden. Der Gesetzgeber in Deutschland sollte Patientinnen und Patienten im Inland – allein schon wegen ihres Grundrechts auf Leben und körperliche Unversehrtheit – diese Therapien nicht vorenthalten.

Ungeprüfte Stammzelltherapien

Ungeprüfte Stammzelltherapien sind Therapien, die nicht im Rahmen klinischer Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurden und deren Wirkstoffe daher keine behördliche Zulassung haben. Sie werden zunehmend von Patientinnen und Patienten nachgefragt und über das Internet international kommerziell angeboten. Die sich aus ungeprüften Stammzelltherapieangeboten ergebende Problematik wird in zunehmendem Maße international und national von in diesem Bereich Forschenden wahrgenommen und diskutiert. Die Internationale Gesellschaft für Stammzellforschung (International Society for Stem Cell Research, ISSCR), das Deutsche Stammzellnetzwerk (German Stem Cell Network, GSCN) und das Stammzellnetzwerk NRW haben webbasierte Informationsplattformen eingerichtet, auf denen sich Patientinnen und Patienten über zugelassene Stammzelltherapien und Risiken ungeprüfter Stammzelltherapien informieren können.

Wir sehen mit Besorgnis die in zunehmendem Maße international angebotenen ungeprüften Behandlungsangebote mit Stammzellen. Diese Angebote beziehen sich auf das Regenerationspotenzial von Stammzellen und wollen Menschen in häufig verzweifelten Lebenssituationen ansprechen. Wissenschaftlich fundierte Informationsangebote für Patientinnen und Patienten über klinisch geprüfte Behandlungsmöglichkeiten mit Stammzellen sollten daher vorgehalten und langfristig gefördert werden.

Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen

Die Forschung an hES-Zellen wird in Deutschland aufgrund der Herkunft der Zellen nach wie vor als ethisch problematisch angesehen; die Gewinnung von hES-Zellen ist

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz verboten. Die Forschung an im Ausland generierten und nach Deutschland importierten hES-Zell-Linien ist zwar seit dem 01.01.2002 nach dem Stammzellgesetz (StZG) zulässig, aber nur in begründeten Ausnahmefällen, und unter strengen Voraussetzungen. So verbietet z. B. die sogenannte Stichtagsregelung den Import und die Verwendung international häufig benutzter neuerer Stammzelllinien, die nach dem 01.05.2007 gewonnen wurden (wie z. B. sogenannter „naiver" hES-Zellen für die Forschung oder sogenannter „clinical-grade" hES-Zell-Linien für die klinische Anwendung). Die einmal erfolgte Verschiebung des Stichtags hat die Probleme, die aus der Beschränkung auf (mittlerweile mindestens 14 Jahre) alte Zelllinien entstehen, kaum entschärft. Zudem hat sich die in Deutschland gängige Annahme, dass die Forschung mit hiPS-Zellen eine ausreichende Alternative zur Forschung mit hES-Zellen darstelle, in der Praxis nicht bestätigt. hES-Zellen sind zum einen nach wie vor oft noch alleiniger Forschungsgegenstand, zum anderen werden hiPS-Zellen und hES-Zellen häufig im Vergleich miteinander untersucht.

Die Forschung mit hES-Zellen ist in absehbarer Zeit nicht durch die Forschung an hiPS-Zellen zu ersetzen. Es handelt sich vielmehr um einander ergänzende Forschungsbereiche, deren parallele Entwicklung weiterhin unverzichtbar bleibt. Hierzu ist allerdings die Möglichkeit des Zugriffs auf hES-Zell-Linien auf dem derzeitigen Stand der Forschung für deutsche Stammzellforscherinnen und -forscher notwendig. Die aus dem StZG resultierenden Beschränkungen der Forschungsfreiheit sind zudem ethisch umstritten und verfassungsrechtlich nicht gerechtfertigt. Aus diesen Gründen empfiehlt die IAG eine Aufhebung des durch das StZG festgelegten Stichtags oder zumindest die Einführung eines gleitenden Stichtags oder eine Einzelfallprüfung. Aus denselben Gründen sollten auch die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen nicht nur zu Forschungszwecken, sondern auch zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken zulässig sein.

Patentierung von auf humanen embryonalen Stammzellen basierenden Verfahren

Nach der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofs sind Verfahren von der Patentierung ausgeschlossen, wenn sie die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen oder deren Verwendung als Ausgangsmaterial erfordern. Da hES-Zellen menschlichen Embryonen entnommen wurden, die bei diesem Vorgang zerstört wurden, greift dieses Patentierungsverbot bei hES-Zell-basierten Verfahren und Produkten.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Die europäische Regelung zur Patentierung von hES-Zellen und von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellprodukten ist problematisch. Sie führt zudem zu rechtlichen Inkonsistenzen mit den Regelungen in fast allen EU-Mitgliedsstaaten, die Forschung an hES-Zellen und in vielen Mitgliedstaaten auch die kommerzielle Verwendung hES-Zell-basierter Verfahren und Produkten erlauben. Dem entwickelten Verfahren vorausgehende Geschehen (z. B. die Zerstörung von Embryonen) oder auch nachfolgende Aspekte (z. B. eine zu missbilligende potenzielle zukünftige Verwendungen) sollten nicht Gegenstand der Patentierungsregelung sein, sondern den dafür maßgeblichen anderen rechtlichen Regelungen (bspw. zur Forschung und Kommerzialisierung) unterfallen.

2. Handlungsempfehlungen zur Organoidtechnologie

Aus Stammzellen abgeleitete Organoide

Organoide sind dreidimensionale, organähnliche Zellverbände, bei denen sich verschiedene Zelltypen so organisiert haben, wie es näherungsweise für das entsprechende Organ im Körper typisch ist. Sie weisen dabei drei Merkmale auf: Selbstorganisation, Vielzelligkeit und Funktionsfähigkeit. Die Bandbreite der Organe, die mit Organoiden erforscht werden können, wächst rapide an und umfasst u. a. Gehirn, Darm, Niere, Magen, Pankreas, Lunge, Leber, Prostata, Speiseröhre, Gallenblase und den weiblichen Reproduktionstrakt sowie daneben auch den Embryo (sogenannte Embryoide).

Organoide werden entweder aus pluripotenten Stammzellen (hES- oder hiPS-Zellen) oder aus gewebespezifischen adulten Stammzellen gezüchtet. Die verwendeten Körperzellen können dabei sowohl von gesunden als auch von erkrankten Spenderinnen und Spendern stammen. Während bei der Kultivierung von adulten Stammzellen die natürliche Umgebung im Gewebe der jeweiligen Stammzelle nachgeahmt wird, muss bei pluripotenten Stammzellen in vitro eine Reihe von Entwicklungsschritten imitiert werden. Dafür wird in der Forschung das Wissen über die Embryonalentwicklung genutzt. Aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Organoide sind komplexer und heterogener als aus adulten Stammzellen abgeleitete. Pluripotente Stammzellen können dadurch zu so unterschiedlichen Organoiden wie Darmorganoiden, Hirnorganoiden und Embryoiden differenziert werden. Daher resultieren für beide Technologien auch jeweils andere ethische und rechtliche Überlegungen.

Die Organoidtechnologie ist noch relativ neu und es ist zu erwarten, dass der zunehmende Erkenntnisgewinn zu neuen Anwendungen in der Biotechnologie, Biomedizin und in der Klinik

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

führen wird. Die Forschung an Organoiden als Krankheitsmodelle und biotechnologische Testsysteme (einschließlich Organs-on-a-Chip) sollte daher gezielt gefördert werden.

Die Bedeutung der Organoidtechnologie für die Biomedizin

Der Einsatz von Organoiden ist für verschiedene Bereiche der Lebenswissenschaften vielversprechend. In der Grundlagenforschung können etwa die Steuerung der Organentstehung im Körper, die Zelldifferenzierung und die Stabilität von Geweben und Organen untersucht werden. Dies gilt gerade auch für Gewebe, die in vivo bislang nicht oder nur schwer zugänglich waren, wie z. B. Hirngewebe. Embryoide bieten außerdem eine Möglichkeit, embryonale Entwicklungsprozesse auf Basis von Stammzellen in vitro nachzubilden und so der Forschung zugänglich zu machen. Ein großer Vorteil von Organoiden gegenüber zweidimensionalen Zellkulturen liegt darin, dass sie viele (idealerweise alle) Zelltypen enthalten, aus denen das Organ in vivo besteht. So können komplexe Vorgänge wie die Interaktion zwischen Zellen besser erforscht werden. Oft bilden Organoide auch krankheitsspezifische Merkmale besser ab als zweidimensionale Zellkulturen und zum Teil auch besser als Tiermodelle, was einen entscheidenden Vorteil zu bisherigen Krankheitsmodellen darstellt.

Ein möglicher klinischer Anwendungsbereich ist bspw. die Begleitdiagnostik im Sinne der personalisierten Medizin: Die Wirksamkeit eines Medikaments kann so direkt an aus patientenspezifischen Stammzellen abgeleiteten Organoiden getestet werden. In den Niederlanden ist eine organoidbasierte patientenspezifische Therapie bereits integraler Bestandteil der Behandlung von Mukoviszidose, und die Kosten für die Organoiddiagnostik werden dabei von den Krankenkassen übernommen. Organoide gewinnen auch in der Krebsforschung an Bedeutung. An Tumororganoiden können z. B. breit angelegte Screenings auf neue Krebsmedikamente durchgeführt werden. Daneben könnte die Entwicklung von Tumororganoiden einer Patientin oder eines Patienten zukünftig die Erprobung einer individualisierten Therapie oder sogar auch die individuelle Resistenzbildung gegen bestimmte Krebsmedikamente erforschbar machen.

Durch die Möglichkeit der Nutzung von Organoiden als individuelle Krankheitsmodelle hat die Organoidtechnologie ein hohes Potenzial für die personalisierte Medizin. Auch allen Mukoviszidose-Patientinnen und -Patienten in Deutschland sollte alsbald eine organoidbasierte personalisierte Medizin zugänglich gemacht werden. Translationale Forschung und klinische Studien mit anderen organoidbasierten personalisierten Therapien, bspw. in der Krebstherapie, sollten gezielt gefördert werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Da die für die Kultivierung von Organoiden wichtige dreidimensionale Matrix bisher nicht nach den Maßstäben der für die Anwendung am Menschen relevanten guten Herstellungspraxis (GMP) produziert wird, sind Transplantationen von Organoidmaterial in den Menschen noch ausgeschlossen. Die Suche nach alternativen Matrizes, die nach GMP-Standard produziert werden können, sollte daher durch geeignete Förderinstrumente unterstützt werden.

Bevor ein Medikament am Menschen getestet werden kann, muss untersucht werden, ob das Medikament potenziell toxisch für die Patientin oder den Patienten ist. Dafür werden bisher Tiermodelle verwendet; eine Ergänzung oder sogar Alternative könnten Medikamententests an Organoiden aus Biobanken sein. Bei präklinischen Wirksamkeits- und Toxizitätstests werden neue Medikamente vor einem Einsatz am Menschen an Organoiden derjenigen Organe getestet, die für die Verstoffwechselung von Medikamenten eine zentrale Bedeutung haben wie Darm, Leber und Niere. Eine solche Verwendung erfolgt direkt an menschlichen Zellen und könnte letztlich auch den Einsatz eines Teils der Tierversuche für diese Tests verringern, wenn nicht sogar ersetzen. Die Aussagekraft von Organoidtests im Vergleich zu Tierversuchen für die Wirkung eines Medikaments in Patientinnen und Patienten wird derzeit erforscht. Für Medikamententests vielversprechend ist auch die sogenannte Organ-on-a-Chip-Technologie, bei der in Zukunft mehrere unterschiedliche Organoide auf einem Chip zu einer Art reduzierten „Mini-Körper" miteinander verbunden werden könnten. Weiterhin können Organoide aus Biobanken verwendet werden, um bestehende Wirkstoffsammlungen nach neuen Medikamenten zu screenen oder Untergruppen von Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die selektiv auf eine Behandlung ansprechen. Dies ermöglicht einen spezifischeren Einsatz von Medikamenten. Auch bessere Modelle für Krankheiten sind eine Grundlage für pharmazeutische Forschung, bspw. um Wirkmechanismen von Medikamenten zu verstehen und zu optimieren.

Es ist zu erwarten, dass sich Organoide sehr gut als Modelle für präklinische Wirksamkeits- und Toxizitätstests von Medikamenten eignen werden. Pharmazeutisch orientierte Grundlagenforschung und Kooperationen zwischen Forschung und Pharmaindustrie sollten daher eine gezielte Förderung erfahren.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an Organoiden

Besonders da die menschliche Hirnentwicklung nicht adäquat in Tiermodellen verstanden werden kann, sind Hirnorganoide eine wichtige Alternative; von der Forschung an ihnen sind zentrale Erkenntnisse über (Fehl-)Entwicklungen des menschlichen Gehirns und Krankheiten des Gehirns zu erwarten. Aktuell existente Hirnorganoide sind allerdings noch weit von einem komplexen, menschlichen Gehirn entfernt. Dennoch wird vielfach die Frage aufgeworfen, ob in Zukunft komplexere Hirnorganoide oder miteinander fusionierte Organoide verschiedener Hirnareale (sogenannte „Assembloide") ein Bewusstsein entwickeln könnten, und wenn, wie ein solches messbar wäre und welche ethisch-rechtlichen Schutzansprüche dann daraus abzuleiten wären. Dies könnte sowohl Hirnorganoide aus menschlichen als auch aus tierischen Zellen betreffen, wenn man davon ausgeht, dass auch viele höher entwickelte Tiere phänomenale Formen von Bewusstsein entwickeln. Vor dem Hintergrund, dass die Gehirnentwicklung in frühen Entwicklungsstadien des Menschen zudem als normatives Kriterium für den ethischen und rechtlichen Schutz von Embryonen in vitro und in vivo angesehen wird, stellt sich außerdem die Frage, ob Hirnorganoide bzw. welche Entwicklungsstadien von Hirnorganoiden einem entsprechenden Schutz unterliegen müssten.

Es ist bisher weder theoretisch geklärt, welche Eigenschaften konkret unter den Begriff des Bewusstseins zu zählen sind (z. B. Selbstwahrnehmung, Empfindungs-/Leidensfähigkeit, Denken), noch praktisch, wie deren Vorhandensein zu messen wäre. Man sollte sich daher gemeinsam von neurowissenschaftlich-entwicklungsbiologischer und neurophilosophischer Seite um eine Schärfung und Differenzierung der Begriffe und Konzepte möglicher mentaler oder kognitiver Eigenschaften für Hirnorganoide bemühen; diese Diskussion sollte dabei von einer möglichst realistischen, forschungsstandorientierten Einschätzung des zukünftig Möglichen ausgehen. Darauf aufbauend muss geklärt werden, ob und welche ethisch-rechtlichen Schutzansprüche für zukünftige menschliche und tierische Hirnorganoide und ggf. auch Tiere, auf die diese übertragen werden, daraus abzuleiten wären.

Nach derzeitigem Wissensstand ist Hirnorganoiden ein Bewusstsein und entsprechend ein Schutzanspruch unbedingt abzusprechen; selbst rudimentäre Formen von Bewusstsein werden Hirnorganoide auch bei weiteren Fortschritten der Forschung auf absehbare Zeit nicht entwickeln können. Vor diesem Hintergrund stehen der grundrechtlich geschützten Wissenschaftsfreiheit abgesehen von Rechten der Spenderinnen und Spender der für die Herstellung der Hirnorganoiden verwendeten Ausgangszellen und abgesehen von Belangen des Tierschutzes, die beide gleichermaßen vom geltenden Recht hinreichend gewahrt sind, keine Belange

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

von verfassungsrechtlichem Gewicht gegenüber. Weitergehende Beschränkungen der Forschung an und mit Hirnorganoiden sind deshalb auf absehbare Zeit nicht zu rechtfertigen.

Die Entstehung menschlichen Lebens ist bisher noch eine „Blackbox" für die Forschung. Die Forschung an menschlichen Embryonen in vitro ist in vielen Ländern aus ethischen, religiösen oder kulturellen Gründen entweder verboten oder eingeschränkt. In den letzten Jahren wurden aus murinen und humanen pluripotenten Stammzellen komplexe, organisierte Strukturen gebildet, die sehr frühen Stadien von Embryonen ähnlich sind. Die Forschung an Maus-Stammzellen ist dabei erheblich weiter als die an humanen Stammzellen. Manche Forscherinnen und Forscher gehen davon aus, dass es in absehbarer Zeit möglich sein wird, Strukturen zu schaffen, die nicht mehr von einem Embryo unterscheidbar sind. Die neuen Entitäten werden u. a. als „synthetische Embryonen", „Embryoide" oder auch „Blastoide" bezeichnet. Diese sollten nicht verwechselt werden mit den schon lange bekannten „Embryoid Bodies", die als unstrukturierte Aggregate von differenzierten pluripotenten Stammzellen eine weniger komplexe und organisierte Vorstufe von Embryoiden bilden können. Aufgrund der Ähnlichkeit von Embryoiden mit menschlichen Embryonen werden jene derzeit in Übereinstimmung mit den rechtlichen Regularien vieler Länder zu menschlichen Embryonen nicht länger als 14 Tage kultiviert. Es ist aber eine offene Frage, wie Embryoide ontologisch einzustufen sind (so wie menschliche Embryonen oder anders?), wie sie entsprechend bezeichnet werden sollten und welcher normative Status ihnen zugeschrieben werden muss.

Die rechtliche Einordnung insbesondere von Embryoiden hängt davon ab, ob sie als menschliche Lebewesen mit einer Entwicklungsfähigkeit ähnlich der von menschlichen Embryonen eingestuft werden. Dann könnte ihnen unter Umständen Menschenwürde und Lebensschutz zuzuweisen sein. Ob sie schon lege lata vom Embryonenschutzgesetz erfasst werden, ist völlig ungeklärt. Jedenfalls rechtspolitisch ist zu überlegen, ob ein vergleichbarer rechtlicher Schutz wegen der im Vergleich zu natürlichen Embryonen andersartigen Art der Herstellung unter Vermeidung einer Befruchtung, wegen der Entstehung in einem völlig anderen Kontext als der Erzeugung von Nachkommen und ggf. auch wegen der Absicht, die Entwicklung der entsprechenden Entitäten in einem sehr frühen Stadium zu beenden, zu verneinen ist.

Die menschliche Embryonalentwicklung ist ein Forschungsfeld von zentraler Bedeutung für die Biomedizin. Embryoide bieten eine Möglichkeit, embryonale Entwicklungsprozesse auf Basis von Stammzellen in vitro nachzubilden und so der Forschung zugänglich zu machen. Momentan sind noch viele zentrale ethische wie rechtliche Fragen zum Umgang mit Embryoiden ungeklärt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Es müssen klare rechtliche Rahmenbedingungen für die Embryoidforschung geschaffen werden, die der Wissenschaftsfreiheit angemessen Rechnung tragen, und bestehende Gesetze zur Forschung an menschlichen Embryonen ihrerseits vor diesem Hintergrund überprüft werden. Dringend revisionsbedürftig ist z. B. das strikte Verbot der Forschung mit menschlichen Embryonen. Sie sollte in bestimmtem Umfang auch in Deutschland erlaubt werden, und zwar – nach erfolgter Zustimmung der biologischen Eltern – zumindest mit Embryonen, die zwar für Fortpflanzungszwecke erzeugt wurden, aber endgültig nicht mehr dafür verwendet werden und deshalb andernfalls verworfen werden. Es sollte auch eine zukünftig unter Umständen möglich werdende Nutzung von Embryoiden im Reproduktionskontext mit Bedacht und in Anbetracht des Wohls des dabei entstehenden Menschen explizit verboten werden.

3. Handlungsempfehlungen zur Epigenetik

Allgemeine Bedeutung der Epigenetik

Die Epigenetik ist ein bedeutendes Forschungs- und Anwendungsgebiet in den Lebenswissenschaften, das eine breite wissenschaftliche und öffentliche Aufmerksamkeit erlangt hat. Die Epigenetik umschreibt Mechanismen der Genregulation, die zusätzlich zur Genetik stattfinden. Alle Entwicklungs- und Vererbungsprozesse sind von epigenetischen Prozessen abhängig. Die diagnostische Nutzung epigenetischer Daten eröffnet tiefe Einblicke in die zellspezifischen Genprogramme und damit ein neues Verständnis für Prozesse der individuellen Entwicklung, Vorgänge des Alterns und der Erkrankung von Zellen. Epigenetische Daten haben eine fundamentale Bedeutung für weite Bereiche der Biomedizin, speziell für die funktionelle Interpretation individueller Genome sowie für die Erforschung und Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Verfahren.

Die Nutzung und Weiterentwicklung epigenetischer Ansätze und Methoden sollten in biomedizinischen und biotechnologischen Forschungsansätzen eine hohe Priorität haben.

Epigenetik und individuelle Anpassung

Die Epigenetik verändert unsere Sicht auf die genetische Bestimmtheit. Äußere Einflüsse wie Ernährung, Klima oder Schadstoffe können epigenetische Veränderungen und damit eine Modulation der Genaktivität verursachen. Zudem führen Alterung, aber auch psychosoziale und traumatische Ereignisse zu nachhaltigen epigenetischen Veränderungen. Epigenetische Studien eröffnen so eine neue Sichtweise auf Spielräu-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

me genetisch bedingter Anpassung, der Persönlichkeitsausbildung und deren Veränderbarkeit. Vergleichende Studien zur Abschätzung des Einflusses von Umweltfaktoren auf die epigenetische Steuerung unserer Gene sind von grundlegender wissenschaftlicher und gesellschaftlicher Bedeutung. Sie sind wichtig für eine valide Abschätzung gesundheitlicher Risiken und umweltbedingter Risikofaktoren und sollten auf gut kontrollierten und standardisierten Proben und Verfahren aufbauen.

Die Erforschung der Ursachen und Folgen epigenetischer Veränderungen im Rahmen kontrollierter, populationsbasierter Vergleichsstudien ist von großer lebenswissenschaftlicher und gesellschaftlicher Bedeutung und ein wichtiger Baustein für die Gesundheitsvorsorge. Derartige Studien sollten durch eine interdisziplinäre psychosoziale und ethische Begleitung ergänzt werden, um so über die Bedeutung möglicher Gesundheitsrisiken und die Problematik damit verbundener individueller Verantwortungszuschreibung zu reflektieren.

Epigenetische Vererbung

Hinweise darauf, dass epigenetische Modifikationen über Generationen vererbt werden können, erweitern unser Verständnis der Genetik grundlegend. Bestimmte epigenetische Informationen, wie z. B. die „elterliche Prägung" (Imprinting), können und müssen von Eltern an die Nachkommen vererbt werden. Zusätzlich kann es vereinzelt durch äußere Einflüsse zu vererbbaren Vorgängen kommen, die über epigenetische Mechanismen gesteuert sind. Die genauen Ursachen und das Ausmaß solcher epigenetischer (transgenerationeller) Vererbungen sind für den Menschen und höhere Lebewesen (anders als bei Pflanzen) nach wie vor sehr unklar. Gleichwohl bestimmt die Möglichkeit derartiger Vererbung die öffentliche Debatte in der Epigenetik. Die bisherigen Daten bieten im Gegensatz zu dem in der Presse erweckten Eindruck nur wenige konkrete Hinweise.

Da die potenzielle, generationsübergreifende Vererbbarkeit epigenetischer Prozesse eine Reihe von biologischen, gesellschaftlichen und gesundheitspolitischen Implikationen mit sich brächte, ist es dringend erforderlich, diese Thematik systematischer zu untersuchen mit dem Ziel, die Datenlage zu verbessern und wissenschaftlich abgesicherte Aussagen treffen zu können.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Epigenetische Diagnostik, Therapie- und Interventionsansätze

Die Epigenetik bietet ein breites Spektrum an Möglichkeiten für die Entwicklung einer personenbezogenen und zellspezifischen Diagnostik. Epigenetische Biomarker werden bereits für die Früherkennung und die differenzielle Diagnostik in der angewandten Krebsforschung, der Immunologie und der Stammzellforschung eingesetzt. Die gerade aufkommende Nutzung verschiedenster („multimodaler") Einzelzellanalysetechniken in der Epigenetik eröffnet zudem extrem tiefgreifende Möglichkeiten für eine differenzielle Diagnostik erkrankter Zellen und eine personenbezogene Behandlung.

Die Umkehrbarkeit epigenetischer Prozesse bietet zudem neue Ansätze für medizinische Therapien und Präventionen. Im Bereich von klinischen Therapien und Interventionen werden breit epigenetisch wirkende Substanzen wirkungsvoll als Ergänzung für die Behandlung von Krebs und bestimmten Immunerkrankungen genutzt. Aufbauend auf CRISPR/Cas9-Methoden des Genome-Editing werden zunehmend neue Epigenome-Editing-Ansätze entwickelt mit dem Ziel, fehlerhafte epigenetische Programme ortsspezifisch und nachhaltig zu korrigieren.

Die Entwicklung geeigneter Tests und Methoden für epigenetische Diagnoseverfahren sollte intensiv unterstützt werden. Gleiches gilt für die Entwicklung neuer Wirkstoffe und epigenetischer Therapieansätze und -verfahren , wie z. B. das Epigenome-Editing.

Epigenomforschung

Die genaue Kartierung epigenetischer Modifikationen, die Epigenomforschung, eröffnet tiefe Einsichten in die komplexe „Grammatik" der Gensteuerung menschlicher Zelltypen. Die Epigenomforschung nutzt neueste Sequenzierungsmethoden, um präzise epigenetische Muster gesunder und erkrankter Zellen umfassend und vergleichend zu bestimmen. Insbesondere die neuesten Weiterentwicklungen im Bereich der Einzelzellepigenomanalytik eröffnen bislang ungeahnte neue Möglichkeiten des Vergleichs komplexer Zellprogramme einzelner gesunder und kranker Zellen. Die (Einzelzell-)Epigenomforschung bietet daher eine neue Basis, um komplexe Erkrankungen wie Krebs, Morbus Crohn, Reizdarm, Adipositas, Alzheimer, Parkinson, muskuläre Dystrophien, Psoriasis, Diabetes, Rheuma und Asthma besser zu verstehen und zu behandeln. Vergleichende Epigenomforschung wird aber auch in vielen anderen Bereichen der Roten und Grünen Gentechnik wie z. B. der ökologischen Anpassung und der Pflanzenzüchtung wichtige neue funktionelle Einsichten generieren.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Die präzise Erstellung von Epigenomdaten menschlicher Zellen und ihre Nutzung in Form eines Datenkompendiums („Epigenomatlas") ist von unschätzbarer Bedeutung für die Biomedizin als Basis für neue epigenetische Diagnose- und Therapieforschung. Es ist daher wichtig, diese Forschungsrichtung nachhaltig national und international zu verankern und um neueste Methoden- und Datenentwicklungen der Einzelzellanalytik zu ergänzen.

Epigenetik und Ethik

Der ethisch vertretbare Umgang mit epigenetischem Wissen sowie das Recht auf Nichtwissen und auf informationelle Selbstbestimmung (z. B. über mögliche Erkrankungsrisiken), aber auch die Generierung, Interpretation, Weitergabe und Aufbewahrung epigenetischer Daten, sind zentrale Themen des wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Diskurses. Die Frage, inwieweit wir für die eigene Gesundheit und die Gesundheit nachfolgender Generationen aufgrund epigenetischer Einflussfaktoren mitverantwortlich sind, wird besonders kritisch zu evaluieren sein. Hierzu fehlen (noch) aussagekräftige Daten, die die naturwissenschaftlichen Voraussetzungen der Forderung von epigenetischer Verantwortlichkeit ausreichend fundieren. Zum anderen wäre selbst bei geänderter Datenlage zu diskutieren, ob Verantwortungszuschreibungen, zumal an den Einzelnen, moralisch zulässig sind. Auch die neuen Möglichkeiten, nicht das Genom selbst, sondern das Epigenom zu editieren, sollten aus ethischer, rechtlicher und sozialer Sicht in den Blick genommen werden. Wenn sich hier klare Anwendungsgebiete abzeichnen – etwa in dem somatischen Epigenome-Editing – ist eine vergleichende Beurteilung der Editierungstechniken (genetisch und epigenetisch) und ihrer unterschiedlichen Risiken der Vererbbarkeit aus ethischer Perspektive relevant.

Aus ethischer, rechtlicher und soziologischer Sicht ist ein interdisziplinär stattfindender Diskurs um epigenetische Daten und Konzepte breit zu führen. Hierzu müssen geeignete Foren, Strukturen und Institutionen identifiziert werden, in denen eine zielgruppenbezogene, sachlich fundierte kritische Auseinandersetzung über gesellschaftliche Auswirkungen der Forschungsergebnisse zur epigenetischen Vererbbarkeit wie der Möglichkeiten und Risiken epigenomischer Eingriffe geführt werden kann. Die wissenschaftlichen Akademien könnten hierzu einen wesentlichen Beitrag leisten.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

4. Handlungsempfehlungen zur Gendiagnostik

Deutsche Genominitiative GenomDE

Die Gen- und Genomdiagnostik[3] werden zukünftig in der Medizin einen immer breiteren Raum einnehmen. Die mit der Weiterentwicklung der Sequenziertechnologien einhergehende Senkung der Kosten pro sequenzierter Base eröffnet immer neue Anwendungsmöglichkeiten der Genanalyse. Dies zeigt sich insbesondere in der genomischen Analyse von Tumoren, aber auch in der Diagnostik von seltenen genetischen Erkrankungen. Um diese Form der Diagnostik deutschlandweit und qualitätsgesichert verfügbar zu machen, hat das Bundesministerium für Gesundheit mit der deutschen Genominitiative GenomDE eine deutschlandweite Plattform zur medizinischen Genomsequenzierung konzipiert. Damit soll einerseits eine erweiterte und qualitätsgesicherte genetische Diagnostik in die Regelversorgung Eingang finden. Zum Zweiten ist es vorgesehen – nach Zustimmung der Patientinnen und Patienten – die genomischen, phänotypischen und klinischen Daten für eine wissensgenerierte Versorgung und für die Forschung nutzbar zu machen. GenomDe sieht ein Modell aus lokaler (dezentraler) und zentraler Datenhaltung vor. Für die Umsetzung des GenomDe-Konzeptes bedarf es jedoch einer breiten Unterstützung sowohl auf Seiten der Technologie- und Infrastrukturentwicklung als auch auf Seiten der behandelnden Ärztinnen und Ärzte, Patientinnen und Patienten wie auch Forscherinnen und Forscher.

Damit die Daten in einer zentralen Struktur abgelegt werden können, sind eine gute Aufklärung der Bürgerinnen und Bürger und Anreize für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte aufgrund des erhöhten Aufwands für Aufklärung und Dokumentation notwendig. Der Zugriff auf die zentralen Daten im Forschungsinteresse sollte zentral geregelt werden, um auch übergreifende Analysen zu ermöglichen.

Mindestens ebenso wichtig wie die Generierung der Genomdaten ist die Analyse der Daten mit leistungsfähigen Speicherkapazitäten und Algorithmen sowie deren klinische Bewertung.

Für die Sicherheit der Daten und das Vertrauen in GenomDE ist die Schaffung einer sicheren Analyseumgebung zentral, die es erlaubt, die Daten ohne Download auszuwerten und sowohl für Versorgung als auch für Forschungsfragen zu nutzen. Wichtig ist dabei, dass eine zentrale Dateninfrastruktur auf international etablierten Standards aufbaut und an europäische Strukturen anschlussfähig ist, wie bspw. die Technologie des föderierten European Genome-

3 Genomdiagnostische Ansätze umfassen im Unterschied zur Gendiagnostik nicht nur einzelne Gene, sondern die Gesamtheit der Gene wie auch genetische Abschnitte, die Genen nicht zugewiesen sind.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Phenome Archives. Vorarbeiten hierzu werden gerade mit dem German Human Genome-Phenome Archive, als eine im Rahmen der NFDI geförderte Infrastruktur geleistet.

Anwendung der Genomdiagnostik in der Medizin

Die neuen Verfahren der genomischen Analyse ermöglichen grundlegend neue, diagnostisch relevante Erkenntnisse über die genetischen Ursachen von Erkrankungen. So sind Millionen von Menschen von einer der ca. 8.000 genetisch bedingten Erkrankungen betroffen. Einzeln betrachtet sind die Zahlen gering, aber für alle seltenen Erkrankungen zusammen werden sie zu einem erheblichen Problem. Bei den meisten dieser Patientinnen und Patienten dauert es lange, teilweise Jahre, bis eine korrekte Diagnose gestellt wird. Der Einfluss der Entwicklung genetischer Diagnostik auf die Diagnose und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen lässt sich kaum überschätzen. Ähnlich ist die Situation in der Tumordiagnostik. Die Sequenzierung von Tumoren ermöglicht es, bestimmte Treiber-Mutationen zu identifizieren, die dann mit spezifischen Therapeutika gezielt beeinflusst werden können. Erst eine genomische Analyse ermöglicht es, diese Veränderungen zu identifizieren und so die Patientinnen und Patienten einer gezielten Therapie zuzuführen. Eine weitere Verfeinerung der Analysemethoden wird zudem eine dezidierte Aussage über die Prognose und die Fortentwicklung des Tumors erlauben. Es steht außer Frage, dass diese Art der Diagnostik fester Bestandteil der Krebsbehandlung sein wird. Für eine erfolgreiche Translation und Anwendung in der Klinik bedarf es einer breit angelegten Initiative, in der die technischen, medizinischen und ethischen Voraussetzungen geschaffen werden.

Technologieentwicklung und ihre Anwendung

Es ist davon auszugehen, dass die Kosten für Genomanalysen aufgrund des permanenten technischen Fortschritts noch weiter sinken werden. Zudem erschließen neue Technologien, wie die Nanopore-Sequenzierung, zusätzliche Möglichkeiten der raschen diagnostischen Anwendung, z. B. im Operationssaal parallel zu histologischen Schnellschnitten. Andere Anwendungen ergeben sich u. a. in der Quantifizierung von DNA oder RNA, z. B. zur Analyse, welche Gene in einer Zelle oder einem Gewebe an- oder abgeschaltet sind, oder in der Einzelzellsequenzierung, z. B. zur besseren Charakterisierung von Tumoren.

Die Anwendungen der neuen Sequenziermethoden für verschiedene klinische Fragestellungen muss im klinischen Setting im Rahmen klinischer Prüfungen erprobt werden. Hierzu bedarf

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

es eines flexiblen und innovativen Einsatzes von Forschungsgeldern und, in der klinischen Anwendung, von Erstattungsregelungen. Derzeit wird nicht das beste Verfahren erstattet, sondern das, welches durch den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vorgegeben ist. Dies wirkt sich als Innovationsbremse für neue Verfahren aus. Für die Erprobung von neuen Verfahren der Genomanalyse in der Klinik ergibt sich zwischen Forschung und Erstattung durch die Kassen eine Finanzierungslücke, die für eine erfolgreiche Translation geschlossen werden muss.

Angemessene Versorgung und Anwendung sichern

Mit der breiten Anwendung der neuen Sequenziermethoden werden sich die Zahlen der genetisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten drastisch erhöhen. Damit und mit der steigenden Zahl der Möglichkeiten steigen die Anforderungen an einen verantwortungsvollen Umgang mit der neuen Technologie, sowohl was das Patientenwohl betrifft als auch in Bezug auf die Ressourcen der Allgemeinheit. Die breiten Möglichkeiten der Anwendung einer Genomanalyse, von der Diagnostik seltener lebensbedrohlicher Erkrankungen bis hin zu Lifestyle-Fragen, bergen die Gefahr einer Vermischung von klinisch indizierter Indikation, allgemeiner Risikoabschätzung, Screening bei Gesunden und Untersuchungen aus Neugier.

Um ein hohes Maß an Behandlungsqualität in der genomischen Diagnostik zu erreichen, bedarf es einer stringenten, strukturierten und abgestimmten Vorgehensweise unter klinischen Expertinnen und Experten mit Spezialwissen aus verschiedenen Disziplinen, idealerweise in enger Verknüpfung mit Forschung. So sollte ein strukturierter Patientenpfad die Ratsuchenden erst an ein Zentrum führen, wo anhand der vorliegenden medizinischen Befunde von Expertinnen und Experten über das geeignete diagnostische Vorgehen entschieden wird. Diese Beratung ist so durchzuführen, dass die Patientinnen und Patienten in die Lage versetzt werden, Handlungsalternativen angemessen zu beurteilen und zu entscheiden. Die Einführung der Genomsequenzierung als Bestandteil einer umfassenden Versorgung erfordert in einem noch weit größeren Maß als bei bisherigen humangenetischen Untersuchungen die Bündelung von klinischer Expertise, spezialisierter Labortechnik und Grundlagenforschung. Diese Herausforderung sollte entsprechend qualifizierten Zentren übertragen werden. Eine vollständige Kommerzialisierung birgt die Gefahr einer Indikationsinflation und der Produktion von unnötigen Daten, was hohe Kosten verursacht, aber nicht zum Patientenwohl beiträgt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Die medizinische Anwendung und Translation in die Klinik bedarf speziell ausgebildeter Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler

Die Interpretation genomischer Daten ist kompliziert. Die Interpretation von Varianten, ihre klinische Einordnung und ihre Bedeutung für das Individuum bedürfen einer besonderen Beratung, die Teil des diagnostischen Programms darstellen sollte. Dies beinhaltet die Information und Beratung zu Befunden, die mit der ursprünglichen Fragestellung nicht in Zusammenhang stehen, die jedoch für die Gesundheit und die weitere Lebensführung eine entscheidende Rolle spielen können.

Auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen gleicht die genomische Analyse einer „Suche nach der Nadel im Heuhaufen". Die erfolgreiche Suche bedarf leistungsfähiger Algorithmen, aber auch einer klinischen Expertise, die es ermöglicht, die Varianten mit dem klinischen Bild abzugleichen. Die Ergebnisse genomischer Analysen müssen den Patientinnen und Patienten erklärt und nahegebracht werden. Oft betrifft dies nicht nur die oder den Betroffene/n, sondern auch die ganze Familie. Eine Beratung über die Möglichkeiten einer prädiktiven Testung muss nach Gendiagnostikgesetz von humangenetisch geschultem Personal erfolgen. Für diese Translation von biologisch-genomischer Information hin zur medizinischen Anwendung bedarf es speziell ausgebildeter Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Diese sind in unzureichender Zahl vorhanden und werden auch nicht in genügender Zahl ausgebildet. Es besteht daher dringender Handlungsbedarf, wenn diese Art der Diagnostik in Zukunft im breiten Maßstab zum Wohle der Patientinnen und Patienten durchgeführt werden soll.

Ethische Aspekte und das Gendiagnostikgesetz

Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) regelt den Einsatz genetischer Untersuchungen in der Krankenversorgung und ist im April 2009 vom Bundestag verabschiedet worden. Durch den seit Inkrafttreten des Gesetzes stattgefundenen technologischen Fortschritt sind allerdings einige der Regelungen nicht mehr zeitgemäß. Die im Gesetz ursprünglich vorgesehene gezielte Untersuchung einzelner Gene wird jetzt durch Exomsequenzierung oder Ganzgenomsequenzierung abgelöst. Hieraus ergeben sich neue Herausforderungen insbesondere für die Aufklärung in Bezug auf Zufallsbefunde, die jede genomweite Untersuchung zu einem prädiktiven Test nach GenDG macht, welcher zwingend einer humangenetischen Beratung bedarf.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Das Gendiagnostikgesetz muss überarbeitet und aktualisiert werden. Seine Regelungen müssten an die neuen diagnostischen und prädiktiven Möglichkeiten angepasst werden. Wie mit genomischen Daten in Zukunft umgegangen wird, bedarf einer ethischen und gesellschaftlichen Diskussion.

5. Handlungsempfehlungen zur somatischen Gentherapie

Klinische Anwendung der Gentherapie

Seit ca. 2010 hat die klinische Gentherapie einen deutlichen Aufschwung auf breiter Front erreicht. Dieser hat sich durch Zulassungen einer Reihe von Produkten sowohl im Bereich der Krebs(gen)therapie (Kymriah®, Yescarta® in der EU sowie weitere CAR-T-Zellprodukte in den USA und China, Imlygic®) als auch bei monogenen Erbkrankheiten (Luxturna®, Strimvelis®, Zolgensma®, Zynteglo®) manifestiert. Noch deutlicher wird der große Aufschwung an der beträchtlich gestiegenen Zahl klinischer Studien, auch der fortgeschrittenen Phasen (IIb und III). Diese klinischen Studien lassen in den nächsten Jahren weitere Zulassungen sowohl im Bereich der Krebsgentherapie (Immuntherapie, onkolytische Viren) als auch bei der Behandlung monogener Erbkrankheiten erwarten. Nicht zuletzt lässt sich die Konsolidierung des Feldes auch anhand des breiten Einstiegs der Pharmaindustrie in die Gentherapie in den 2010er Jahren illustrieren, der bereits zu einer hitzigen Übernahmewelle mit Zahlungen in teilweise nur schwer nachvollziehbaren Größenordnungen führte. Die hohen Übernahmekosten tragen ihrerseits offensichtlich zu den z. T. leider extrem hohen Preisen zugelassener Gentherapeutika bei, die immer wieder zu Konflikten führen. Bereits vor einigen Jahren nahm die Firma uniQure das Präparat Glybera® vom Markt, da es sich zu dem avisierten Preis von ca. 1 Mio. € nicht kommerziell vermarkten ließ. Kürzlich kulminierte der Streit um den Preis von Zynteglo® in einer Rücknahme dieser vielversprechenden Therapie für Patientinnen und Patienten mit β-Thalassämie vom europäischen Markt durch die Firma Bluebird Bio.

Es muss konstatiert werden, dass Europa trotz der auch international sehr erfolgreichen präklinischen Forschung auf dem Gebiet bei der klinischen Umsetzung der Gentherapie gegenüber den USA und China sehr deutlich ins Hintertreffen geraten ist, was sich u. a. anhand der vergleichsweise geringen Zahl klinischer Studien dokumentieren lässt. Dies spiegelt sowohl den größeren Aufwand für die Durchführung klinischer Studien als auch die zurückhaltende Finanzierung derselben in Europa wider.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Technologieentwicklung und -anwendung

Mit dem breiten Einstieg großer Pharmafirmen und der damit verbundenen besseren finanziellen Förderung hat auch die Entwicklung und Translation neuer bzw. optimierter Technologien deutlich an Fahrt aufgenommen. Dies betrifft sowohl das sich mit CRISPR/Cas rasant entwickelnde Gebiet des Genome-Editing als auch die klassischen Techniken der Genaddition mithilfe sog. Vektoren (Genfähren). Für beide unterschiedlichen Prinzipien bleibt die Entwicklung und Bereitstellung geeigneter Gentransfer-Vektoren eine, wenn nicht die, entscheidende Voraussetzung für zukünftige klinische Erfolge. Dabei gilt weiterhin, dass der jeweils optimale Vektor für die unterschiedlichen klinischen Gentherapiestrategien zu identifizieren ist.

Forschung in Deutschland

Wie schon im letzten Bericht deutlich wurde sind in Deutschland tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf vielen Feldern der Gentherapieforschung sehr erfolgreich. Dies betrifft nicht zuletzt hochaktuelle Ansätze wie z. B. das Genome-Editing, die adoptive Immuntherapie oder auch die Entwicklung klinisch einsetzbarer Gentransferstrategien und -methoden. In allen diesen Gebieten machen sich die Verbindung von grundlagenwissenschaftlicher und anwendungsorientierter Forschung in vielen Instituten sowie die ausgezeichnete Vernetzung von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern mit Klinikerinnen und Klinikern innerhalb Deutschlands sehr bezahlt. Die Förderung vernetzter Strukturen sollte daher unbedingt fortgesetzt werden.

Trotz der auch international führenden Forschungsaktivitäten gab es, im Unterschied zu den USA und China, hinsichtlich der Durchführung eigener klinischer Studien dagegen kaum Fortschritte. Einer der Gründe hierfür sind die limitierten Mittel öffentlicher Geldgeber wie auch vonseiten der Industrie für die Durchführung klinischer Studien in Europa. So sind deutsche Universitätsklinika (im Gegensatz zu US-amerikanischen) angesichts der strengen ökonomischen Zwänge und des Fehlens einer Alumni/Mäzenen-Tradition nicht dazu in der Lage, aufwendige klinische Studien für experimentelle Therapieansätze selbst zu finanzieren. Eine Förderung klinischer Studien durch die Industrie und selbst staatliche Geldgeber wie das BMBF erfolgt praktisch nur, wenn eine eindeutige IP-Situation gegeben ist, es also eine übersichtliche Anzahl von klar zuzuordnenden Patenten gibt, die berücksichtigt werden müssen. Dies steht in einem deutlichen Konflikt mit der sehr komplexen Realität und der schnelllebigen Entwicklung. Ein weiteres Hindernis für die Durchführung klinischer Studien stellen die strengen Regularien in der EU dar. Hier werden für experimentelle Arzneimittel in frühen („first-in-human") klinischen Testungen zum Teil dieselben Anforderungen ge-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

stellt wie für kommerziell hergestellte, wodurch schon diese frühen Studien sehr teuer werden.

Angesichts der hohen Preise für Gentherapeutika sollten im Interesse der Patientinnen und Patienten klare Regelungen getroffen werden, um einen breiten Zugang zu neuartigen, evidenzbasierten Therapien, deren Entwicklung über viele Jahre mit Steuermitteln gefördert wurde, sicherzustellen.
Mit dem Ziel der effizienteren klinischen Umsetzung der erfolgreichen akademischen Gentherapieforschung in Deutschland empfiehlt die IAG die Implementierung strukturierter Programme zur Förderung der Translation innovativer zell- und gentherapeutischer Ansätze. Zudem könnten bundesweite Kompetenzzentren analog zu den Deutschen Gesundheitszentren einen Beitrag zur koordinierten Entwicklung der Gentherapie leisten.

Keimbahninterventionen

Die Möglichkeiten des Genome-Editing haben die Diskussion zur Keimbahnmodifikation neu aufflammen lassen. Zuletzt hat sich der Deutsche Ethikrat mehrheitlich dafür ausgesprochen, Modifikationen der menschlichen Keimbahn zur Verhinderung schwerster Erbkrankheiten nicht von vornherein auszuschließen, wenn eine hinreichend sichere Anwendung gewährleistet sein sollte. Die Bioethik-Kommission des Landes Rheinland-Pfalz hat sich ebenfalls mehrheitlich dafür ausgesprochen, Forschung mit dem Ziel der klinischen Anwendung von Keimbahneingriffen am Menschen unter den geltenden Standards guter wissenschaftlicher und klinischer Praxis auch in Deutschland zu ermöglichen.[4] International stehen ebenfalls viele Ethikräte wie der britische Nuffield Council und die nationalen Akademien der Wissenschaften (NASEM) Keimbahninterventionen für therapeutische und teils sogar für Enhancement-Zwecke aufgeschlossen gegenüber. Was dabei jedoch als hinreichend sicher, d. h. ohne akzeptable Risiken für die Betroffenen und zukünftige Generationen, gilt und wie dies festgestellt werden könnte, ist gegenwärtig offen. Aus Sicht der IAG ist es wichtig, dies zunächst zu evaluieren. Der momentane Erkenntnisstand lässt jedenfalls bei Weitem keine ausreichende Sicherheit vermuten, da die unerwünschten Nebenwirkungen, die in Folge eines Keimbahneingriffs auftreten können, nicht hinnehmbar sind. Dies begründet sich u. a. daraus, dass viele der Risiken momentan noch relativ unbekannt

4 Siehe unter: https://jm.rlp.de/fileadmin/mjv/Themen/Bio-Ethik/2020-06-29_CRISPR-Genom-Editierung_am_Menschen.pdf [20.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

sind. Ein Übergang in die klinische Anwendung mit Auswirkungen auf geborene Menschen ist daher aktuell nicht vertretbar. Zudem ist grundsätzlich gegen Keimbahninterventionen sowie gegen die übermäßige Aufmerksamkeit, die dieser zuteilwird, einzuwenden, dass gegenwärtig, zumindest nach deutscher Rechtslage, praktisch kaum eine medizinische Indikation für eine solche Anwendung besteht. Mit der Präimplantationsdiagnostik (PID) gibt es eine in Deutschland seit 2014 erlaubte Möglichkeit für mit schweren Erbkrankheiten genetisch belastete Eltern mit dem Wunsch, ein biologisch eigenes Kind zu bekommen. Die PID, insbesondere die mit ihr verbundene Selektion und Verwerfung von Embryonen ist zwar ethisch umstritten, setzt jedoch künftige Kinder nicht den kaum abschätzbaren Risiken einer Keimbahnintervention aus. Zudem würde auch das Genome-Editing absehbar nicht ohne eine PID auskommen, die den Erfolg des Keimbahneingriffs untersuchen würde.

Neben der Sicherheit dreht sich die ethische Diskussion von Keimbahneingriffen auch um eine Reihe weiterer Fragen, wie (i) einen möglichen Einfluss auf das Verhältnis der Generationen zueinander (Vererbbarkeit des Eingriffs ohne die Möglichkeit, von zukünftigen Generationen eine Einwilligung einzuholen); (ii) den moralischen Status des menschlichen Embryos, an dem die Keimbahn-Genome-Editing und ihre Erforschung vorgenommen werden; (iii) das sogenannte Dammbruchargument, welches davon ausgeht, dass eine begrenzte Zulassung von Keimbahneingriffen für die Therapie schwerwiegender Erkrankungen den Boden für zukünftige Anwendungen des genetischen Enhancements auf Keimbahnebene mit dem Ziel einer Verbesserung der genetischen Ausgangsbedingungen bereiten könnte; oder (iv) die These, dass Keimbahninterventionen und/oder das Enhancement einen Menschenwürdeverstoß darstellen könnten.

Die IAG hält Keimbahninterventionen durch Genome-Editing mit Auswirkungen auf geborene Menschen für derzeit nicht vertretbar und sieht auch, zumindest vor dem Hintergrund der deutschen Rechtslage zur PID, praktisch kaum eine medizinische Indikation für eine solche Anwendung.

Das Verbot von Keimbahninterventionen in Deutschland ergibt sich aus dem Embryonenschutzgesetz. Allerdings ist nicht ausgeschlossen, dass das bestehende Verbot der Keimbahninterventionen auf Basis der Fortschritte z. B. im Bereich induzierter pluripotenter Stammzellen und deren Differenzierbarkeit in Keimbahnzellen, technisch umgangen werden kann. Dies müsste bei einer möglichen Novellierung des Embryonenschutzgesetzes beachtet werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

6. Handlungsempfehlungen zur Grünen Gentechnologie

Technologieentwicklung

Der Einsatz der Gentechnologie in der Pflanzenzüchtung und -biotechnologie (die sogenannte Grüne Gentechnologie) ist in Deutschland weiter sehr umstritten, obwohl oder vielleicht auch weil sich der Bereich derzeit dynamisch entwickelt. Gleichzeitig ist zu beobachten, dass sich bislang verhärtete Fronten aufzulösen beginnen und Debatten um neue Perspektiven bereichert werden. Jüngstes Anzeichen ist die am 29. April 2021 veröffentlichte Studie der EU-Kommission zu neuen genomischen Methoden.[5] Diese kommt zu dem Schluss, dass die derzeit gültige Regulierung wohl nicht geeignet ist, einigen der neuen Technologien und ihren Potenzialen gerecht zu werden. Auslöser dieser Beschäftigung mit neuen genomischen Methoden sind vor allem die schnellen Fortschritte bei der Weiterentwicklung neuer Züchtungsmethoden. Insbesondere das auf CRISPR/Cas basierende Genome-Editing hat sich in den letzten Jahren mit großer Geschwindigkeit verbreitet. Es ist essenzieller Bestandteil der molekularbiologischen Grundlagenforschung geworden und eröffnet völlig neue Perspektiven für die Pflanzenzüchtung. Zahlreiche Varianten wurden bereits entwickelt, um nicht nur Mutationen durch präzise Doppelstrangbrüche und die zelleigene DNA-Reparatur zu erreichen, sondern z. B. auch einzelne Basen zu editieren („base editing") oder kurze Sequenzabschnitte gezielt zu „überschreiben" („prime editing"). Größere chromosomale Veränderungen wie Deletionen (Entfernung) oder Inversionen (die Drehung eines Chromosomenabschnitts um 180°) sind möglich, wenn zwei Doppelstrangbrüche gesetzt werden.

Die erforderlichen Proteine und RNAs werden entweder über klassische Transformation, d. h. Methoden zur Übertragung von DNA in die Pflanzenzellen, wodurch transgene Pflanzen entstehen, oder als Ribonukleopartikel (Komplexen aus RNA und Proteinen) in Zellen eingebracht. Im erstgenannten, häufiger genutzten Fall werden die Transgene dann durch Kreuzung wieder aus dem Genom entfernt, sodass in der editierten Pflanze keine fremde DNA verbleibt. Die Einbringung als Ribonukleopartikel vermeidet die zwischenzeitliche Integration fremder DNA in das pflanzliche Genom.

Anwendung und Regulierung

Basis jeder Züchtung ist genetische Variation. Dank rasch wachsender Einsichten in molekulare Mechanismen der pflanzlichen Biologie sind heute viele der Schlüsselgene bekannt, die in Nutzpflanzen verändert sind. Genome-Editing erlaubt nun z. B. die gerichtete Erzeugung verschiedener Varianten eines Gens (allelische Variation) genau in

5 Siehe unter: https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern_biotech/new-genomic-techniques_en [20.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

diesen Schlüsselgenen und kann so ungerichtete Mutagenese durch biochemische Veränderungen (DNA-alkylierende Reagenzien, also solche, die bestimmte chemische Verbindungen [Alkylgruppen] an die DNA anhängen) oder radioaktive Strahlung ersetzen.

Um die Potenziale neuer Züchtungsmethoden nutzen zu können, ist eine Neuaufstellung der Regulierung von überragender Bedeutung. Die derzeit gültige Regulierung wird dem Stand der Technologien nicht gerecht und ist nicht evidenzbasiert. Durch das Urteil des Europäischen Gerichtshofs (C-528/16) aus dem Jahr 2018 werden genomeditierte Pflanzen transgenen Pflanzen gleichgestellt und der Regulierung durch die Direktive 2001/18/EC unterworfen, obwohl keine fremde DNA übertragen wird und viele der Mutationen ebenso zufällig auftreten könnten, es also analytisch nicht möglich ist, zwischen derartigen gezielt veränderten Pflanzen und natürlich aufgetretenen Mutationen zu unterscheiden.

In einem ersten Schritt sollten die Definitionen genetisch veränderter Organismen modifiziert werden und genomeditierte Pflanzen mit Veränderungen, die nicht von natürlich auftretenden zu unterscheiden sind, von der Regulierung nach Direktive 2001/18/EC ausgenommen werden. Vergleichbares ist in den meisten Industrieländern (z. B. USA, Kanada, Australien, Japan, Brasilien und Argentinien) absehbar oder bereits geschehen.

Die derzeit gültige Regulierung der Grünen Gentechnik aus den 1990er Jahren basiert auf der damals relevanten Überlegung, dass die Risiken der Grünen Gentechnik nicht hinreichend erforscht seien. Dreißig Jahre Sicherheitsforschung haben hier keine von anderen Züchtungsformen abweichenden Risiken finden können (z. B. Mutagenesezüchtung). Im Gegenteil gilt, dass das Ausmaß der genetischen Veränderung deutlich geringer ist, da die Eingriffe sehr spezifisch, lokalisiert und wissensbasiert erfolgen. Das Vorsorgeprinzip sollte nicht dazu genutzt werden, die Anwendung der Gentechnik oder des Genome-Editing allein unter Berufung auf hypothetische, nicht belegte oder auch nur plausible Risiken und ohne Risiko-Nutzen-Abwägung einzuschränken. Auch die Ablehnung von Technologien mit hohem Potenzial muss ethisch verantwortet werden. Politische Forderungen nach einer an ökologischen und sozialen Kriterien orientierten Landwirtschaft sollten nicht singulär auf die Grüne Gentechnik, sondern auf die gesamte Lebensmittelproduktion angewendet werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

In einem zweiten Schritt sollte ein völlig neues Regelwerk entwickelt werden, das stärker auf der Beurteilung der Eigenschaften des Produkts basiert statt auf der verwendeten Methode der Produktentwicklung; potenzielle Risiken sollten auf der Grundlage wissenschaftlicher Evidenz beurteilt werden.

Forschung

Die molekulargenetische und biochemische Grundlagenforschung hat in den vergangenen Jahren in vorher nicht möglicher Weise mechanistische Einsichten in die pflanzliche Entwicklungsbiologie, den Stoffwechsel und die pflanzlichen Antworten auf eine fluktuierende Umwelt gebracht. Für immer mehr pflanzliche Eigenschaften sind beteiligte Gene und die Bedeutung genetischer Variation für die Anpassung bekannt. Arbeitsgruppen in Deutschland leisten hier weiterhin wesentliche, in einigen Bereichen weltweit führende Beiträge. Das erarbeitete Wissen ermöglicht nun in Kombination mit den Werkzeugen des Genome-Editing, sehr viel schneller neue Sorten zu züchten, die genetische Diversität von Nutzpflanzen zu fördern und auch bisher kaum bearbeitete Arten züchterisch weiterzuentwickeln.

Zur Erhöhung der Diversität gehört auch die Forschung an sogenannten „orphan crops", also Nutzpflanzen, die zwar lokal z. B. in Regionen Afrikas von großer Bedeutung sein können, im internationalen Handel sowie in der Wissenschaft jedoch bislang vernachlässigt werden und daher noch kaum züchterisch erschlossen sind. Genome-Editing kann eine beschleunigte Domestizierung erreichen.

Die Grundlagenforschung z. B. an pflanzlichen Resistenz- oder Stresstoleranzmechanismen sollte weiterhin öffentlich gefördert werden, um züchterische Innovationen für gesündere Lebensmittel und nachhaltigere Produktion voranzubringen.
Eine sehr nachteilige Einschränkung der Grundlagenforschung in Deutschland ist die faktische Verhinderung von kontrollierten Feldversuchen. Ähnlich wie in der Schweiz sollte eine zentrale Einrichtung aufgebaut werden, um wissenschaftliche Feldstudien mit genetisch veränderten Pflanzen ohne Bedrohung durch Vandalismus durchführen zu können.
Vor allem in Ländern des Globalen Südens sollte der Aufbau von Kapazitäten unterstützt werden, die Forschung an neuen Züchtungsmethoden für die Verbesserung von unter den örtlichen Bedingungen wichtigen Nutzpflanzen ermöglichen. So können auch Abhängigkeiten von global operierenden Unternehmen und Patenten verringert werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

7. Handlungsempfehlungen zur synthetischen Biologie

Unter synthetischer Biologie versteht man Ansätze zur gezielten Erzeugung biologischer Systeme mit neuen Eigenschaften. Grundsätzlich wird zwischen zwei verschiedenen Ansätzen unterschieden. Im „Top-down"-Ansatz werden vorhandene biologische Systeme (Zellbausteine, Zellen bzw. ganze Organismen) modifiziert, um diese neuen Eigenschaften zu erzeugen. Hier knüpft die synthetische Biologie in vielen Fällen an klassische gentechnologische bzw. molekularbiologische Ansätze an. Im Gegensatz dazu widmet sich der „Bottom-up"-Ansatz dem Aufbau biomimetischer Systeme (künstliche Zellen, lebende Materialien) aus einzelnen (biologischen) Bausteinen. Die „Bottom-up"-synthetische-Biologie ist ein junges dynamisches Forschungsfeld an der Schnittstelle von Bio- und Nanotechnologie mit einem hohen disruptiven Potenzial.

Die Rolle der synthetischen Biologie in der Bioökonomie

Vor allem im Bereich der industriellen Biotechnologie gewinnen synthetisch-biologische „Top-down"-Ansätze immer mehr an Bedeutung. Im Vordergrund steht die Herstellung verschiedener Zielmoleküle durch das Einbringen komplexer genetischer Konstrukte in etablierte bzw. standardisierte Wirtsorganismen wie Kolibakterien (*Escherichia coli*) oder Bäckerhefe. Hier konnten in den letzten Jahren beeindruckende Erfolge vor allem in Bezug auf die Herstellung komplexer biologisch aktiver Verbindungen, wie bspw. Pharmazeutika, Antibiotika oder Geruchs- und Geschmacksstoffe, erzielt werden. Über das Gewinnen natürlicher Verbindungen hinaus lassen sich durch moderne gentechnologische bzw. molekularbiologische Methoden, Proteinengineering und Computermodellierung in der Zwischenzeit sogar komplett neue Biokatalysatoren und chimäre bzw. artifizielle Biosynthesewege für Verbindungen entwerfen, die bisher aus fossilen Ressourcen chemisch synthetisiert werden mussten. Gleichzeitig werden durch die synthetische Biologie neue Ausgangsmaterialien für nachhaltige Produktionsverfahren erschlossen. Dazu zählen bisherige Abfallströme wie das Treibhausgas CO_2 oder Synthesegas und nachhaltige Energie- und Kohlenstoffträger wie Wasserstoff, Methanol und Ameisensäure, die für eine kohlenstoffneutrale Wirtschaft und nachhaltige Produktion eine wichtige Rolle spielen könnten.

Zur Erreichung der Ziele einer nachhaltigen Entwicklung und der europäischen bzw. nationalen Klimaschutzpläne kann die synthetische Biologie durch neue Lösungsansätze maßgeblich beitragen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Um den Übergang von einer fossilbasierten Synthesechemie zu einer nachhaltigen Bioökonomie zu ermöglichen, wird es aber notwendig sein, noch mehr als bisher synthetisch-biologische Ansätze und Technologien gezielt zu fördern und frühzeitig finanzielle und steuerliche Anreize zu setzen. Im Rahmen europäischer Anstrengungen (European Green Deal) sollte Deutschland als bedeutender Pharma-, Chemie- und Biotechnologiestandort für die Entwicklung einer nachhaltigen, modernen Bioökonomie eine führende Rolle übernehmen.

Biofoundries als Schlüsseltechnologie für die modernen Lebenswissenschaften

Die Synthese genetischer Konstrukte ist in der Zwischenzeit ein essenzieller Bestandteil der modernen lebenswissenschaftlichen Forschung. Durch stark gesunkene DNA-Preise, moderne gentechnische und molekularbiologische Methoden sowie die Verfügbarkeit von Laborrobotik ist es inzwischen möglich, DNA-Moleküle in automatisierter Weise aus standardisierten Elementen zusammenzusetzen. Dabei reicht die Spanne von der Generierung komplexer Multi-Genkonstrukte bzw. Genbibliotheken bis hin zur Komplettsynthese künstlicher Chromosomen. Die Erzeugung eines künstlichen *Escherichia-coli*-Genoms und die zu erwartende Fertigstellung des synthetischen Hefegenoms im Jahr 2021 sind Beispiele für den rasanten Fortschritt im Erzeugen bzw. „Schreiben" genetischer Information.

Während gentechnisches und molekularbiologisches Arbeiten bisher relativ personal- und zeitaufwendig war, eröffnet die automatisierte Assemblierung und Charakterisierung genetischer Konstrukte neue Möglichkeiten für die Grundlagenforschung und die industrielle bzw. medizinische Anwendung. Dies beschleunigt nicht nur den Erkenntnisgewinn, sondern auch den Innovationszyklus in der industriellen Anwendung. Zukünftig wird moderne gentechnische Forschung immer weniger durch händische Arbeit als vielmehr durch automatisierte, computerunterstützte Verfahren durchgeführt werden. Das Anforderungsprofil an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wird sich immer mehr von der klassischen Molekularbiologie zur Bioingenieurswissenschaft verschieben.

Im angloamerikanischen und asiatischen Raum wurden bereits mehrere Zentren zur automatisierten Assemblierung und Charakterisierung genetischer Konstrukte, sogenannte „Biofoundries", errichtet. Dies bedroht mittel- bis langfristig die Innovationskraft und Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands, nicht nur im Privatsektor, sondern auch in der Ausbildung der nächsten Generation akademischer Fachkräfte in Wissenschaft und Industrie.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Nach der Genomsequenzierung, d. h. der Entschlüsselung der genetischen Information, gewinnt die automatisierte Assemblierung und Charakterisierung genetischer Information immer mehr an Bedeutung, sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der industriellen Anwendung. Verknüpft mit Digitalisierungs-, Automatisierungs- und Informationstechnologien wird Biologie dabei immer mehr zu einer synthetisch-konstruktiven Wissenschaft. In Kontinentaleuropa und Deutschland, das traditionell ein bedeutender Forschungs- und Produktionsstandort in den Lebenswissenschaften ist, fehlt es bisher an strategischen Investitionen in diese neuen Technologien. Die Unterstützung in der Gründung und dem Unterhalt von sogenannten Biofoundries wird eine nationale bzw. europäische Aufgabe, um in diesem rasant fortschreitenden Bereich der Lebenswissenschaften nicht den Anschluss zu verlieren.

Standardisierung in der synthetischen Biologie

In einer schnell voranschreitenden lebenswissenschaftlichen Forschungs- und Produktionslandschaft wird es vermehrt zur Konsolidierung und Standardisierung von Technologien und Prozessen kommen. Die Verwendung etablierter Wirtsorganismen und definierter genetischer Bausteine (Promotern, Terminatoren, Replikationsursprünge, etc.) wird dabei zunehmen. Dies eröffnet aber auch die Chance, bewährte Wirtsorganismen und genetisch gut untersuchte Standardelemente hinsichtlich ihres Risikos im Einsatz in Forschung und Produktion neu zu bewerten.

Zusätzlich zu entsprechenden Förderprogrammen, die dem Aufbau einer nationalen bzw. europäischen synthetischen Biologielandschaft dienen, sollten sichere Forschungs- bzw. Industriestandards etabliert werden, um einen Übergang von der traditionellen Bio(techno)logie in eine digitalisierte und automatisierte biotechnologische Forschungs- und Produktionslandschaft zu gestalten. Hier könnte unter Berücksichtigung langer Erfahrungswerte in der Gentechnik und Molekularbiologie Europa internationale Standards setzen, um die regulatorischen Rahmenbedingungen forschungs- und innovationsfreundlich zu gestalten, ohne die Sicherheit zu beeinträchtigen.

Bottom-up: Künstliche Zellen und lebensähnliche Systeme

Die Bottom-up-synthetische-Biologie ist ein junges und dynamisches Forschungsfeld an der Schnittstelle von Nano- und Biotechnologie mit dem ultimativen Ziel, die minimale Einheit des Lebens, eine Zelle, aus unbelebten Einzelteilen zu rekonstruieren. Dieser Ansatz hat in den letzten Jahren in Deutschland durch ein gemeinsam vom

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

BMBF und der Max-Planck-Gesellschaft gefördertes Forschungsnetzwerk an Bedeutung gewonnen. Andere europäische Länder, wie die Niederlande, Schweiz und auch das Vereinigte Königreich, haben in der Zwischenzeit ähnliche Forschungsprogramme aufgelegt, was Europa zu einem weltweit führenden Zentrum der Bottom-up-synthetischen-Biologie hat werden lassen.

Während das ultimative Ziel, die künstliche Zelle, technisch noch sehr herausfordernd ist, fokussieren sich aktuelle Versuche auf die Erzeugung von einzelnen Modulen mit lebensähnlichen Eigenschaften und deren Kombination zu komplexeren Systemen. Im Mittelpunkt dieser Versuche steht das Verständnis der Erzeugung, Kontrolle und Analyse von Systemen, die sich selbst organisieren. Dies erlaubt den Zugang zu neuen Informationsspeicherungs- bzw. -verarbeitungssystemen, die bspw. in der Diagnostik oder Selbstoptimierung Anwendung finden könnten, in Raum und Zeit organisierten multi-katalytischen Systemen für den Einsatz in der Biokatalyse bzw. chemischen Synthese sowie die Herstellung neuer, für den medizinischen Einsatz interessanter Materialien, die mit der Umwelt interagieren können und zur Selbstregeneration befähigt sind. Besonders vielversprechend ist dabei die innovative Verbindung von Nano- und Biotechnologie, wie sie kürzlich in der erfolgreichen Erzeugung „künstlicher Chloroplasten" zur Anwendung kam.

Die Bottom-up-synthetische-Biologie kann als Motor für die Entwicklung komplett neuer nano- und biotechnologischer Verfahren dienen, die von der mikro-fluidischen Fabrikation über zellfreie Produktion bis zur Synthese und dem Einsatz künstlicher Organelle reichen. Aufbauend auf den ersten Erfolgen und der Spitzenrolle der europäischen Forschung sollte der internationale Vorsprung weiter gezielt ausgebaut werden. Neben Vernetzungsangeboten braucht es nationale und europäische Förderlinien, um in den nächsten zehn Jahren die beeindruckenden Fortschritte in der Grundlagenforschung erfolgreich in die Anwendung zu überführen.

8. Handlungsempfehlungen zur Einzelzellanalytik

Die Bedeutung der Einzelzellanalytik

Mit der modernen Einzelzellanalytik hat sich ein Forschungsgebiet geformt, in dem grundlegend neue biologische Daten generiert werden. Genomweite Einzelzelldaten, die mittlerweile auf verschiedenen Ebenen mittels NGS-Methoden („next-generation sequencing") erhoben werden, bieten tiefe Einblicke in die molekulare Funktion von Zellen. Die Einzelzellanalytik erschließt so neue Ebenen kontext- und personenbezogener Interpretation biologischer Zusammenhänge mit zentraler Bedeutung für die Le-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

benswissenschaften, Biotechnologie, Medizin und Pharmaforschung. In der Diagnostik und Therapie ermöglichen Einzelzellanalysen, kleinste Zellbiopsien von Patientinnen und Patienten direkt und umfassend zu untersuchen. Man benötigt nur wenige Zellen, um tiefe Rückschlüsse über individuelle Krankheitshintergründe zu erlangen oder um zu testen, wie Zellen im Körper auf bestimmte Medikamente ansprechen. Ein wesentlicher Schritt für die Entwicklung der Einzelzellanalytik ist die Anwendung von Mikrofluidik-Methoden, um RNA- und DNA-Moleküle vieler einzelner Zellen separat zu vermehren und diese mit Hochdurchsatzsequenzierungsprotokollen zu verknüpfen. Durch das Erreichen großer Sequenziertiefen können Milliarden von Datenpunkten gleichzeitig erfasst und „molekulare Signaturen" für viele Tausende von Zellen erstellt werden. Mittlerweile wurden erste Multi-Omics-Einzelzellansätze entwickelt, in denen epigenetische und transkriptionelle Signaturen gleichzeitig erfasst werden. So kann man erstmalig eine direkte Beziehung von funktioneller Gensteuerung und deren epigenetischer Kontrolle in einzelnen Zellen analysieren.

Die Einzelzellanalytik ist eine hochtechnisierte Zukunfts- und Schlüsseltechnologie mit einer breiten Anwendung in Biologie und Medizin. Ihre Nutzung und Bedeutung wird in den kommenden Jahren extrem zunehmen. Die Technologie sollte daher in den Agenden der Forschungsförderung einen prominenten Platz einnehmen.

Einzelzellanalytik in der Biologie, Biotechnologie und Biomedizin

Die Anwendung der modernen NGS-basierten Einzelzellanalytik deckt ein breites Spektrum von Möglichkeiten ab. In der Grundlagenforschung ergeben sich vollkommen neue Perspektiven, komplexe biologische Prozesse wie z. B. die Strukturbildung im Embryo und die Entwicklung von Organen zellgenau zu erfassen. Ergänzende bildgebende Verfahren und computergesteuerte Modellierungsverfahren spielen hier eine bedeutende Rolle, um die Daten sinnvoll räumlich zu ordnen. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse eröffnen tiefgreifende neue Einblicke in die Zellzusammensetzung und Prozesse der Entwicklung und Zelldifferenzierung. In der Biomedizin reichen die Anwendungsmöglichkeiten von der exakten Bestimmung der Zusammensetzung und Verteilung von Zellpopulationen (z. B. Stammzellen, Immunzellen etc.), der Erfassung von Zellprogrammveränderungen bei Erkrankungen und der Bestimmung der Auswirkungen genetischer Veränderungen auf einzelne Zellen bis hin zur hochauflösenden Analyse der Zelltypen in individuellen Tumoren als Basis für eine auf das Individuum bezogene Therapie (personalisierte Medizin).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Einzeldaten sind hochkomplex. Für ihre Nutzung und Vergleichbarkeit müssen standardisierte experimentelle und datenbezogene Abläufe geschaffen werden. Nationale und internationale Forschungsinitiativen wie der Human Cell Atlas (HCA), Single Cell Omics Germany (SCOG), oder LifeTime sind als Mediatoren für die Ausarbeitung solcher Standards anzusehen. Für die klinische Applikation müssen die Daten zudem sehr stark aufgearbeitet werden, um daraus Handlungsanweisungen für Klinikerinnen und Kliniker (z. B. für Therapien) zu entwickeln.

In Zukunft wird es wichtig sein, die breite Nutzung von Einzelzelldaten in der biomedizinischen Forschung und Anwendung zu etablieren. Deutschland verfügt über sehr gute, international aufgestellte Forschungszentren, in denen Einzelzelltechnologien und die bioinformatische Bearbeitung von Einzelzelldaten auf hohem Niveau vorangetrieben werden. Diese Strukturen sollten gestärkt und auf der Basis dieser Knoten ein breites nationales Kompetenznetz in diesem wichtigen Feld aufgebaut werden.

Datenanalyse und Infrastruktur

Die Einzelzellanalyse wird in Deutschland bereits an vielen spezialisierten Zentren durchgeführt. Diese Zentren haben neben der experimentellen Infrastruktur in der Regel auch Methoden zur Datenerfassung, Datenspeicherung und Dateninterpretation erarbeitet. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat 2018 vier neue DNA-Sequenzierungszentren mit neuester Infrastruktur ausgestattet, die im Hochdurchsatz Daten für Einzelzellanalysen erzeugen können. Das BMBF fördert Netzwerkprojekte wie SCOG (Single Cell Omics Germany) und das NBI (German Network for Bioinformatics Infrastructure), um die für die Einzelzellsequenzierung nachfolgende bioinformatische (statistische und modellierende) Datenanalyse notwendige Expertise aufzubauen. Einzelzelldatenanalysen benötigen neue bioinformatisch-methodische Verfahren für die Datenerfassung, Datenspeicherung und den Datenzugang (Nutzung). Von der Nationalen Forschungsdateninfrastruktur (NFDI) geförderte Initiativen wie das Deutsche Humangenom-Phenom-Archiv (GHGA) werden hierfür einen wichtigen Rahmen bieten. Auch müssen neue Datenstandards und Referenzen generiert werden, die vergleichbare Interpretationen ermöglichen und für komplexe Prozessmodellierungen unter Einbeziehung künstlicher Intelligenz und des maschinellen Lernens (z. B. sogenannte Deep-Learning-Methoden) genutzt werden können. Für die Verwendung von Einzelzelldaten in der klinischen Diagnostik wird es zudem notwendig sein, diese komplexen Daten in einfache klinisch nutzbare Kernaussagen zu übersetzen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Für eine breite vergleichende Nutzung der komplexen Einzelzelldaten sind geeignete zentrale Datenbankstrukturen unabdingbar. Das im Rahmen der nationalen Forschungsdateninfrastruktur (NFDI) geförderte Deutsche Humangenom-Phenom-Archiv (GHGA) bietet hier innovative Lösungen zur sicheren Lagerung und Nutzung von Einzelzelldaten. Hierfür wird eine nachhaltige Förderbasis (Verstetigung) unabdingbar sein.

Fachspezifische Implikationen

Die Einzelzellanalytik entwickelt sich in einer rasanten Geschwindigkeit. Für die Wissenschaft bedeutet dies, dass einerseits technische Anpassungen schnell erfolgen müssen, wenn einzelne Standorte hier kompetitiv bleiben wollen, und dass andererseits der Weiterbildung im Umgang mit den Technologien ein breiter Raum eingeräumt werden muss. Auch das Wissen um die Anwendungsmöglichkeiten und ihre Grenzen muss dabei bezogen auf die jeweiligen Forschungsrichtungen noch geschärft werden. In der fachspezifischen Ausbildung müssen geeignete experimentelle und bioinformatische Rahmenbedingungen vorhanden sein, um den Umgang mit Einzelzelldaten zu erlernen.

An den Universitäten und Forschungseinrichtungen müssen zeitnah interdisziplinäre fachübergreifende Strukturen und Module für die Ausbildung von Fachkräften etabliert werden, um dem zu erwartenden Bedarf an hochqualifiziertem Personal im Bereich Einzelzellanalytik und multimodale Genomik gerecht zu werden.

Technologiefolgenabschätzung

Wie bei allen neuen biotechnologischen Verfahren wird es wichtig sein, den Nutzen, das Anwendungsspektrum, aber auch die Unschärfen und Grenzen der neuen Technologie einer breiten Öffentlichkeit näher zu bringen. Die Einzelzellanalyse berührt eine Reihe von ethischen Fragen, die innerhalb der Bioethik auch im Zusammenhang mit anderen Biotechnologien diskutiert werden und von großer gesellschaftlicher Relevanz sind, allen voran den Umgang mit sensiblen medizinischen Daten.

Im medizinischen und privaten Raum müssen Regeln geschaffen werden, die einen verantwortungsvollen Umgang und eine ausreichende Datensicherheit und Datensouveränität garantieren und gleichzeitig die Nutzung sensibler Einzelzelldaten für die Forschung nicht einschränken. Im Bereich der Forschung muss der Fokus auf einer kritischen Auseinandersetzung und

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Bewertung von Daten liegen, um Fehlinterpretationen und Fehleinschätzungen zu vermeiden. Es wird wichtig sein, Verfahren für eine Aufklärung und informierte Zustimmung sowohl für die Anwendung einzelzelldiagnostischer Verfahren für Patientinnen und Patienten als auch für die Forschung mit personalisierten Daten zu etablieren.

Die Zusammenführung und gemeinsame Analyse von genetischen (Genomdaten) und Einzelzelldaten wird das Interpretationsspektrum vertiefen und neue Dimensionen der individuellen Bestimmtheit eröffnen. Diese Fragestellungen müssen im Hinblick auf mögliche ethische und sozialpolitische Implikationen diskutiert werden. Die Datensouveränität von möglichen Probandinnen und Probanden sowie Patientinnen und Patienten ist dabei zu wahren. Die Kenntnis von individualisierten Einzelzelldaten hebt die Frage nach Individualität bzw. individueller Ausprägung der genetischen Basis zudem auf eine andere Ebene. Der Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp könnte in einem Maße erkennbar werden, der Vorhersagen des Phänotyps anhand zellulärer Merkmale erlaubt. Dann könnten etwa anhand einer Biopsie Vorhersagen über zukünftige Erkrankungen oder Krankheitsverläufe möglich werden. Dies würde gegenüber herkömmlichen Gentests einen enormen Erkenntniszuwachs bedeuten. Welche neuen Erkenntnisse bezüglich variabler Genfunktion und zellulärer Ausprägung sich hieraus ergeben werden, ist jedoch noch unklar.

Im Bereich personenbezogener Daten wirft die Einzelzellbiologie keine grundlegend neuen rechtlichen Fragen auf. Jedoch kann es durch die Analyse der individuellen Ausprägung des Genoms in Einzelzellen zu Interpretationsspielräumen kommen, die Aspekte persönlicher Stigmatisierung bzw. Diskriminierung oder Zufallsbefunde betreffen. Das Recht auf Nichtwissen und der Schutz der Persönlichkeit sind in diesem Zusammenhang erneut und verstärkt zu diskutieren und gegebenenfalls rechtlich abzusichern.
Grundsätzlich darf der aktuelle Hype um die Einzelzellanalyse keinesfalls dazu führen, dass in anderen Feldern bereits etablierte ethische Standards abgesenkt oder negiert werden. Wie immer müssen die Standards guter wissenschaftlicher, guter klinischer und guter ethischer Praxis eingehalten werden, damit mehr Daten auch zu mehr Wissen führen.

9. Stellenwert interdisziplinärer Forschung

Die Entwicklung der Gentechnologien schreitet weiterhin rasch voran. Ihre Methoden gewinnen dabei immer mehr an wissenschaftlicher und wirtschaftlicher Bedeutung für unterschiedliche Anwendungs- und Lebensbereiche. Die Vielschichtigkeit der sich

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

aus (möglichen) Anwendungen ergebenden sozialen, politischen, ethischen und rechtlichen Fragen verlangt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Wissenschaftsbereiche. Nur so kann ein Verständnis für die unterschiedlichen Perspektiven auf Forschung und Anwendung entstehen, und nur durch einen Austausch kann gewährleistet sein, ein Höchstmaß der relevanten Fragen zu berücksichtigen. Die Forschung an und Anwendung von gentechnologischen Verfahren hat daneben weitreichende Konsequenzen für die Gesellschaft. Umgekehrt nimmt auch die Gesellschaft durch ihre definierten Bedarfe sowie ihre Ablehnung oder Zustimmung wesentlichen Einfluss auf die Forschung. Aufgrund dieser wechselseitigen Einflussnahme ist möglichst frühzeitig ein transparenter und fachlich-informierter Diskurs zwischen den Wissenschaften, der Öffentlichkeit und der Politik von zentraler Bedeutung für die weitere Entwicklung der Gentechnologien.

Die begleitende interdisziplinäre Forschung zu sozialen, ethischen und rechtlichen Aspekten der Gentechnologieforschung bildet eine wesentliche Grundlage für einen zeitgemäßen öffentlichen Diskurs über neue Technologien und deren normative Bewertung. Um diesen Bereich zu stärken, sollten gezielt Kompetenzzentren im Bereich der ELSA-Forschung mit längerfristiger Struktur wie auch eine Ausbildungslandschaft für den wissenschaftlichen Nachwuchs, die interdisziplinäre Werdegänge fördert, unterstützt werden.
Abschließend sei auf die gesellschaftliche Bedeutung eines kontinuierlichen interdisziplinären Monitorings der Entwicklung der Gentechnologien in Deutschland hingewiesen. In den letzten 20 Jahren hat die IAG Gentechnologiebericht der BBAW aktuelle Entwicklungen in diesem ständig breiter werdenden Feld zeitnah aus unterschiedlichen Blickwinkeln analysiert und für die interessierte Öffentlichkeit aufgearbeitet – in Form der Gentechnologieberichte sowie jährlich erschienener Themenbände zu aktuellen Entwicklungen. Das Format einer interdisziplinären AG hat sich in der Vergangenheit sehr bewährt und sollte nachhaltig unterstützt werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Boris Fehse, Lilian Marx-Stölting, Hannah Schickl und Aida Khachatryan

1. Einleitung

1.1 Gentechnologien in Deutschland im Fokus der IAG *Gentechnologiebericht*[1]

Die zunehmend rasante Wissenschafts- und Technikentwicklung im Bereich der Gentechnologien wirft zahlreiche Fragen auf. Neu entstehende Entitäten wie z. B. „Embryoide" und neue, potenziell disruptive technische Möglichkeiten, wie sie bspw. die Einzelzellanalyse und das Genome-Editing bieten, fordern unser Selbst- und Weltbild, unser Rechtssystem, gängige Unterscheidungen, z. B. von Natur und Kultur, und unsere moralischen Intuitionen immer wieder heraus. Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* der BBAW verfolgt im Rahmen ihres Monitorings seit 20 Jahren die jeweils neuesten Entwicklungen in den Lebenswissenschaften, ihre Anwendungsmöglichkeiten in verschiedenen Bereichen wie Forschung, Medizin und Landwirtschaft und darauf bezogene ethische und rechtliche Debatten. Sie macht diese wissenschaftlich-technischen Entwicklungen und Diskurse in Form von allgemeinverständlichen Publikationen und Diskussionsveranstaltungen einer breiten Öffentlichkeit zugänglich. Dadurch soll der gesellschaftliche Selbstverständigungsprozess über die Ziele, Mittel und Grenzen gentechnologischer Forschung und Anwendung gefördert werden.[2] In den vergangenen zwei Jahrzehnten beobachtete die IAG unterschiedliche spezifische Themenbereiche: die Grüne Gentechnologie (Anwendung bei Pflanzen), die Stammzellforschung, die Gendiagnostik, Gentherapien, die synthetische Biologie, die Epigenetik, die Genomchirurgie, die Einzelzellanalyse und die Organoidforschung. Im Allgemeinen lässt sich feststellen, dass die Grüne Gentechnologie seit 2008 in Deutschland weitestgehend ausgebremst wird, während medizinische Anwendungen breit akzeptiert werden. Der Stammzellforschung wird seit 2001 durch den Erlass des Stammzellgesetzes

1 Im vorliegenden Bericht wurde bewusst nicht einheitlich gegendert, sondern den jeweiligen Autoren überlassen, ob und in welcher Form (Doppelnennung, ggf. abgekürzt, oder Asterisk) sie gendern möchten.

2 Zur Methode des Monitorings der IAG *Gentechnologiebericht* siehe Hucho (Kap. 2).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

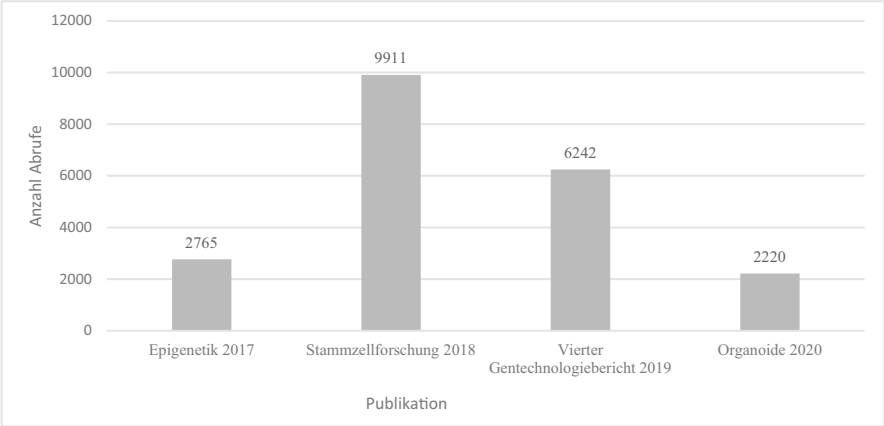
im darauffolgenden Jahr und dessen Novelle in 2008 (Verschiebung des Stichtags zur Einfuhr von im Ausland gewonnenen humanen embryonalen Stammzellen, hES-Zellen) die Arbeit mit hES-Zellen ermöglicht, die Grenzen dieser Forschung sind allerdings nach wie vor sehr eng gesetzt. Die mit der Entschlüsselung des humanen Genoms im Jahr 2001 verbundenen großen Hoffnungen auf einen Paradigmenwechsel hin zur personalisierten Medizin haben sich in der Gendiagnostik bisher vor allem für seltene Erkrankungen und Krebserkrankungen, aber noch nicht für häufige Erkrankungen und damit die Mehrheit der Patienten, erfüllt. Die somatische Gentherapie hat nach ihren ersten Therapieerfolgen um 2010 einen sehr starken Aufschwung erlebt. Bei der weltweit steigenden Zahl an klinischen Studien und Produktzulassungen wurden Europa und Deutschland, nicht zuletzt aufgrund zu hoher Hürden und Kosten, allerdings weitgehend von den USA und China abgehängt. Seit 2001 gewinnen synthetisch-biologische Ansätze vor allem im Bereich der industriellen Biotechnologie immer mehr an Bedeutung. Epigenetik, Genomchirurgie (inzwischen hat sich für die Technologie der Begriff „Genome-Editing" etabliert), Einzelzellanalyse und Organoidforschung sind relativ neue Forschungsbereiche bzw. Technologien, deren Potenziale und Grenzen derzeit noch intensiv untersucht und diskutiert werden.

In den kommenden Jahren werden viele Themen weiter diskutiert werden. In der Medizin rückt die „Genomchirurgie" näher an die Klinik – es laufen bereits erste klinische Studien zu somatischen Gentherapien, und vor 2 Jahren führten erste Berichte zur praktischen Umsetzung von Keimbahnmodifikationen international zu großem Aufsehen/Erschrecken. Bei der Grünen Gentechnik wirft Genome-Editing die Fragen auf, ob eine neue Regulierung sinnvoll wäre und ob neuartige Pflanzen mit nachgewiesenem Nutzen möglicherweise besser akzeptiert werden könnten als die bisherigen transgenen Pflanzen. Im Bereich der Stammzellforschung waren es zuletzt insbesondere Organoide (Hirnorganoide, Embryoide) und künstliche Keimzellen, die im Labor völlig neue Möglichkeiten eröffneten und zugleich die Grenzen bisheriger Regulierungen aufzeigten. Die Epigenetik wird mit der Vererbung von Erfahrungen traumatischer Erlebnisse sowie von Alterungsprozessen in Verbindung gebracht. All diese Entwicklungen und durch sie aufgeworfenen Fragen machen ein kontinuierliches interdisziplinäres Monitoring auch in Zukunft wichtig. Dass eine zeitnahe Analyse aktueller Entwicklungen im Bereich der Gentechnologien für eine interessierte Öffentlichkeit wahrgenommen wird, zeigt sich u. a. an den Abrufzahlen der Publikationen der IAG, gerade auch in den letzten Jahren.[3] Die in der Nomos eLibrary im Open Access verfügbaren Bücher wurden mehrere Tausend Male abgerufen (siehe Abb. 1).

3 Zur Wahrnehmung der IAG siehe auch Könninger (2018).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Abbildung 1: Summe der Abrufe der Publikationen der IAG *Gentechnologiebericht* in der Nomos eLibrary (bis April 2021)



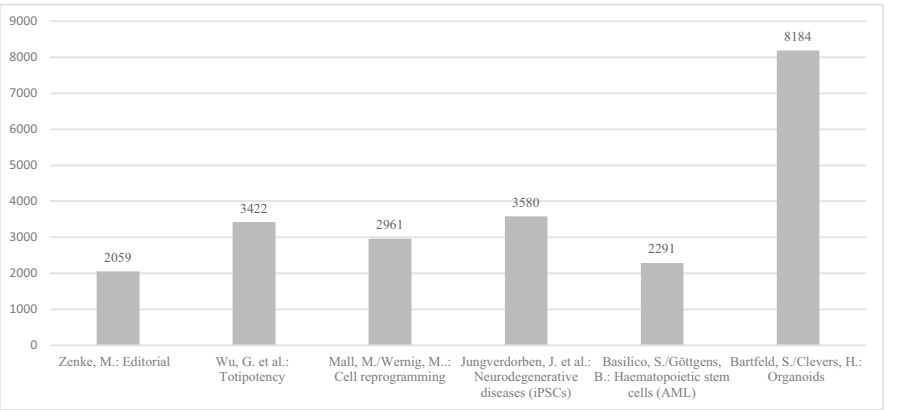
Wegen unterschiedlicher Erscheinungsjahre der Publikationen sind die Daten nicht direkt vergleichbar. Die Summe der Abrufe der jeweiligen Publikation wurde jeweils seit Erscheinungstermin (Angabe in Klammern) bis April 2021 gemessen: Epigenetik (März 2017), Stammzellforschung (März 2018), Vierter Gentechnologiebericht (Oktober 2018), Organoide (November 2020).
Quelle: Nomos eLibrary/Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG.

Dabei wurden die Publikationen der IAG nicht nur von interessierten Laien und der Politik, sondern auch von Fachleuten wahrgenommen. So finden die Fachbeiträge der von der IAG herausgegebenen Special Issues zu den Themen Stammzellforschung (2017) und Organoide (2021) ein breites Echo in der Wissenschaftsgemeinde, das sich in einer großen Zahl von Online-Abrufen (siehe Abb. 2 und 3) und häufigen Zitierungen in anderen Artikeln widerspiegelt.[4]

4 Allein der Beitrag von Bartfeld/Clevers aus dem Special Issue „Stem Cells" (2017) wurde bis heute mehr als 120 Mal zitiert (siehe unter: https://scholar.google.com/citations?user=BjnwQeYAAAAJ&hl=de [26.07.2021]).

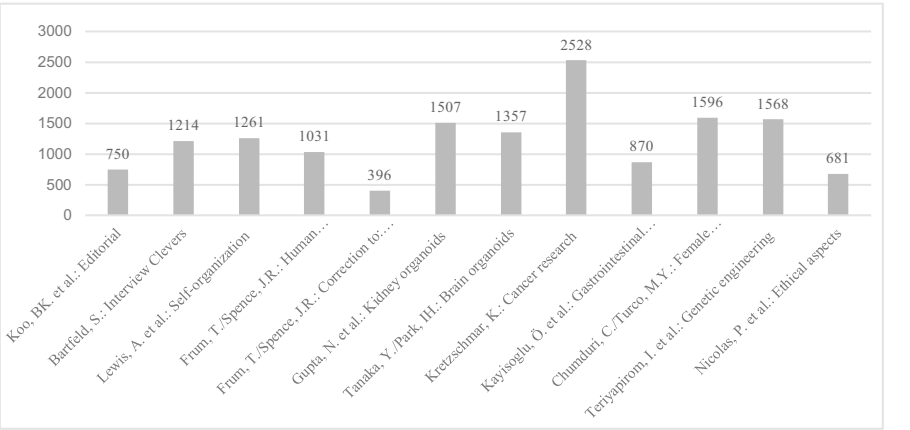
https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Abbildung 2: Aufrufe der Beiträge des Special Issues „Stem Cells" der IAG *Gentechnologiebericht* im *Journal of Molecular Medicine* (bis Mai 2021)



Die Publikation der Beiträge erfolgte elektronisch vor der Drucklegung zwischen dem 19. Januar 2017 und dem 08. Juni 2017. Alle Abrufzahlen wurden auf der Homepage des *Journal of Molecular Medicine* am 11. Mai 2021 erhoben.
Quelle: *Journal of Molecular Medicine* 95(7), Online-Publikation 07/2017.
Unter: https://link.springer.com/journal/109/volumes-and-issues/95-7 [02.06.2021].

Abbildung 3: Aufrufe der Beiträge des Special Issues „3D Organoids" der IAG *Gentechnologiebericht* im *Journal of Molecular Medicine* (bis Mai 2021)



Die Publikation der Beiträge erfolgte elektronisch vor der Drucklegung zwischen dem 28. August 2020 und dem 01. April 2021. Alle Abrufzahlen wurden auf der Website des *Journal of Molecular Medicine* am 11. Mai 2021 erhoben.
Quelle: *Journal of Molecular Medicine* 99(4), Online-Publikation 04/2021.
Unter: https://link.springer.com/journal/109/volumes-and-issues/99-4 [02.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

1.2 Zu Struktur und Inhalt des „Fünften Gentechnologieberichts“

Der „Fünfte Gentechnologiebericht“ ist in drei Hauptteile gegliedert. Allen vorangestellt sind eine Zusammenfassung aller Kapitel (Pichl/Marx-Stölting), die Handlungsempfehlungen der IAG *Gentechnologiebericht* sowie eine Kurzfassung derselben. Korrespondierend zur Einleitung beschreibt der Gründer des Projekts, Ferdinand Hucho, in einem Spotlight das von der interdisziplinären Arbeitsgruppe entwickelte Monitoring.

Im ersten Hauptteil zum naturwissenschaftlichen Sachstand werden alle aktuellen Themenschwerpunkte der IAG vorgestellt: Epigenetik (Kap. 3, Walter/Gasparoni), genetische Diagnostik (Kap. 4, Mundlos), Stammzellen und Organoide (Kap. 5, Zenke/Bartfeld), somatische Gentherapie (Kap. 6, Fehse), Grüne Gentechnologie (Kap. 7, Clemens), synthetische Biologie (Kap. 8, Erb). Sie werden ergänzt durch ein Kapitel zu den Querschnittsmethoden Genome-Editing und Einzelzellanalyse (Kap. 9, Fehse et al.) und ein Spotlight zu Gene Drives (Kap. 10, Kolleck/Sauter).

Im zweiten Hauptteil werden die Themenbereiche der IAG aus unterschiedlichen Perspektiven – ethischen, rechtlichen, historischen und gesellschaftlichen – und unter Einbezug aktueller Entwicklungen innerhalb der Gentechnologien diskutiert. Eingeleitet wird der Teil durch eine Untersuchung zur Entwicklung der Genetik und des Genbegriffs (Kap. 11, Rheinberger/Müller-Wille), gefolgt von aktuellen epigenetischen Studien zu generationsübergreifenden Auswirkungen von Traumata (Kap. 12, Jawaid/Mansuy) und einer Analyse des ethischen Diskurses zu Epigenetik und Genome-Editing (Kap. 13, Alex/Winkler). Annette Leßmöllmann greift in ihrem Spotlight zum Bürgerdelphi Keimbahntherapie die mit Bezug auf Genome-Editing laut gewordenen Rufe nach (welt-)öffentlicher Deliberation auf (Kap. 14). Der Beitrag von Jochen Taupitz (Kap. 15) nimmt die deutsche Rechtslage in Bezug auf humane Hirnorganoide in den Blick, während Fruzsina Molnár-Gábor und Andreas Merk in einem Spotlight die datenschutzrechtliche Einordnung von Neurodaten (Kap. 16) darstellen. Im darauffolgenden Kapitel (Kap. 17, Winkler/Prainsack) geht es um die Konzepte Solidarität, Kollektivität und Partizipation im Kontext einer datenintensiven und personalisierten Medizin. Silke Schicktanz und Lorina Buhr (Kap. 18) hinterfragen diese Konzepte im Anschluss vor dem Hintergrund einer zeitgemäßen Bioethik. Martin Korte nimmt den derzeitigen Einsatz gentechnologischer Methoden in der Impfstoffentwicklung gegen das SARS-CoV-2-Virus in den Blick (Kap. 19), während Heiner Fangerau und Alfons Labisch in einem Spotlight eine globale Seuchengeschichte im Lichte der Pandemie beschreiben (Kap. 20). Der Beitrag von Wolfgang van den Daele und Inge Broer (Kap. 21) blickt zurück auf die nach ihrer Einschätzung problematischen negativen Einstellungen der Bevöl-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

kerung zur Grünen Gentechnologie; gefolgt von Hans-Georg Dederers Spotlight (Kap. 22) zu den aus seiner Sicht ebenfalls problembehafteten Folgen des EuGH-Urteils zur rechtlichen Einordnung von Mutageneseorganismen im Kontext des Genome-Editing.

Im dritten Hauptteil geht es schließlich um Einstellungen der Bevölkerung und themenübergreifende Problemfelder und Indikatoren zu den Gentechnologien. Ortwin Renn konzentriert sich auf den Zusammenhang zwischen nachhaltiger Entwicklung und gentechnischen Anwendungen (Kap. 23). Jürgen Hampel et al. beschreiben die unterschiedlichen Wahrnehmungen der Gentechnik in der Landwirtschaft und in der Medizin (Kap. 24). Eine Darstellung von Problemfeldern und Indikatoren (Kap. 25, Osterheider et al.) im Bereich der Gentechnologien runden den Bericht in bewährter Weise ab. Das den Bericht abschließende Spotlight ist einem Tool für die Identifizierung von Experten auf dem Gebiet der synthetischen Biologie (Kap. 26) gewidmet.

1.3 Literaturverzeichnis

Albrecht, S. et al. (2017): Grüne Gentechnik und Genome Editing. Erfordernisse einer Neuausrichtung der Wissenschaftskommunikation. In: TATuP 26(3): 64–69. Unter: https://tatup.de/index.php/tatup/article/view/71/123 [02.06.2021].

Diekämper, J. et al. (2018): Alles im grünen Bereich? Wissenschaftskommunikation im Zeitalter von grüner Gentechnologie und Genome-Editing. In: Hucho, F. et al. (Hrsg.): Vierter Gentechnologiebericht. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden: 173–198.

Gen-ethisches Netzwerk (2018): Spotlight 1: Die Vertrauenskrise der Wissenschaft. In: Hucho, F. et al. (Hrsg.): Vierter Gentechnologiebericht. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Nomos, Bade-Baden: 153–158.

Könninger, S. (2018): Ein Monitoring monitoren – die IAG Gentechnologiebericht in der Wahrnehmung der medialen Öffentlichkeit. In: Hucho, F. et al. (Hrsg.): Vierter Gentechnologiebericht. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden: 349–375.

Müller-Röber, B. et al. (2013): Grüne Gentechnologie. Aktuelle wissenschaftliche, wirtschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Forum W, Dornburg.

Renn, O. (2018): Gentechnik als Symbol: Zur Risikowahrnehmung der grünen Gentechnik. In: Hucho, F. et al. (Hrsg.): Vierter Gentechnologiebricht. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden: 161–172.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Ferdinand Hucho

2. Spotlight: Monitoring, die kritische Beobachtung einer in Teilen umstrittenen Technologie

Vor ca. zwanzig Jahren etablierte die Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften ein Monitoringsystem zur Beobachtung der Gentechnologie in Deutschland. Eine Gruppe von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern verschiedener Fachrichtungen, eine sog. Interdisziplinäre Arbeitsgruppe (IAG), sollte Entwicklungen und Verlauf einer damals noch jungen und umstrittenen Hochtechnologie analysieren und kritisch begleiten. Nach der Publikation von vier Gentechnologieberichten und mehreren Themenbänden soll hier der Kernbereich des Monitoringsystems der BBAW im Rückblick exemplarisch betrachtet werden.

Ursprünglich kommt der Begriff aus dem Bereich der Technik: Ein Monitor ist ein Gerät, das als Teil eines technischen Prozesses bestimmte Parameter registriert, überwacht und reguliert. Der Verlauf und potenzielle Erfolg des Prozesses werden somit abgebildet und gesteuert. Inzwischen wurde seine Anwendung wesentlich erweitert und bezieht sich heute u. a. auf biologische, ökologische, wirtschaftliche (z. B. Marketing-) und politische Vorgänge in Natur und Gesellschaft. Während das Monitoring eines Prozesses – etwa einer Produktion, einer Entwicklung, eines Verfahrens – Grundlage der *Steuerung* jener Vorgänge war, kann die Aufgabe einer IAG, wie hier beschrieben, eher die einer passiven Beobachtung, eines *Observatoriums* mit beratender Funktion sein, wie sie kürzlich von Jasanoff und Hurlbut für das Gene Editing vorgeschlagen wurde (Jasanoff/Hurlbut, 2018). Insbesondere durch die Bereitstellung von Kernaussagen und Handlungsempfehlungen geht die IAG allerdings über eine reine ergebnisoffene Beschreibung der Sachlage hinaus und wird von der Öffentlichkeit insofern nicht nur als Beobachterin, sondern auch als beratendes Gremium wahrgenommen (Könninger, 2018).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

2.1 Monitoring der Gentechnologie in Deutschland

Der erste Gentechnologiebericht der BBAW erschien 2005 (Hucho et al.). Das Monitoring der IAG wurde zunächst auf vier Themenbereiche beschränkt, um die Komplexität der Aufgabe zu begrenzen; auf die Anwendung der Gentechnologie in der Grundlagenforschung (Fallbeispiel Genomforschung), auf die Anwendung in der Medizin (Fallbeispiel molekulargenetische Diagnostik), auf die Anwendung in der Agrarwirtschaft (Fallbeispiel Pflanzenforschung) und schließlich auf die ökonomische Bedeutung (Fallbeispiel Biotech-Start-ups). Leitbegriffe sollten eine Reihe von Querschnittsdimensionen sein, wie z. B. ethische, juristische, ökologische, ökonomische und gesellschaftliche Aspekte. Es schwebte uns somit eine Matrix aus speziellen Themen und prinzipiellen Betrachtungsweisen vor. Dieses Schema erwies sich als zu starr, zumal je nach Thema die Datenlage verhinderte, ein Standardschema durchzuhalten. Auf daraus resultierende Schwierigkeiten wird weiter unten eingegangen.

Oberster Gesichtspunkt war jedoch durchgehend die Interdisziplinarität der Analyse. Sie wurde durch die Fachkunde der Gründungsmitglieder des Projektes sichergestellt. Ohne die einzelnen Kolleginnen und Kollegen auf ein enges Gebiet festzulegen, seien hier nur die Namen genannt. Mitglieder, Herausgeberinnen und Herausgeber des ersten Gentechnologieberichts waren *Klaus Brockhoff, Wolfgang van den Daele, Kristian Köchy, Jens Reich, Hans-Jörg Rheinberger, Bernd Müller-Röber, Karl Sperling, Anna M. Wobus, Mathias Boysen, Maike Kölsch* und als Initiator und Sprecher der Gruppe *Ferdinand Hucho*, also eine intellektuelle Vielfalt aus Molekularbiologen, Philosophen, Soziologinnen und Soziologen, einer Zellbiologin, einem Ökonomen, einem Pflanzenphysiologen und einem Biomediziner. Es fehlte zunächst eine Juristin oder ein Jurist, ein Manko, das später durch die Zuwahl von Jochen Taupitz beseitigt wurde.

2.2 Werkzeug des Monitorings: Indikatoren

Wichtigste Komponente eines Monitoringsystems ist der Monitor, das eigentliche Messinstrument.

Alleinstellungsmerkmal des Gentechnologieberichts ist das Monitoring vermittels Indikatoren. Idealerweise ist ein Indikator eine Messgröße, eine quantifizier- und vergleichbare Eigenschaft des Gegenstandes des Monitorings.

Ein triviales Beispiel: Die *Bedeutung* der Gentechnologie für die Grundlagenforschung lässt sich als solche nicht messen. Bricht man sie jedoch in Teilgrößen auf wie z. B. die Anzahl der Publikationen mit gentechnischem Hintergrund, die Anzahl der auf diesem Gebiet aktiven Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, der öffentlichen Fördermittel, der Patente usw., so erhält man Zahlenwerte, die es ermöglichen, den

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

abstrakten Begriff *Bedeutung* zu konkretisieren. Vor allem lassen sich Zeitverläufe und Entwicklungen in Graphen darstellen.

Der wohl bekannteste Indikator auf ökonomischem Gebiet ist das Bruttosozialprodukt. Er beschreibt die Wirtschaftsleistung einer Volkswirtschaft, eines Staates. Tatsächlich ist er ein zusammengesetzter Indikator, der die Summe der Dienst-, Arbeits- und Produktionsleistungen in einem Jahr angibt. Für die Gentechnologie gelang es bisher nicht, einen solcherart zusammengesetzten Indikator zu formulieren. Es wäre eine lohnende Aufgabe für qualifizierte Soziologinnen und Soziologen, hier kreativ zu werden.

Die Qualität eines Indikators hängt von der Datenbasis ab: Der Gentechnologiebericht basiert nicht auf von der IAG selbst erhobenen Daten, sondern verwendet ausschließlich Datenbanken des Internets. Deren Qualität kann sehr unterschiedlich sein. Zu Anfang der Arbeit der IAG wurde daher versucht, eine „Metadatenbank" zu schaffen, eine Sammlung von bewerteten Banken. Dies erwies sich jedoch als so aufwendig, dass es aufgegeben werden musste.

2.3 Problemfeldanalyse[1]

Um die Aussagekraft des „Alleinstellungsmerkmals Indikator" zu steigern, entwickelten M. Boysen und M. Kölsch, wissenschaftliche Mitarbeitende der BBAW-Geschäftsstelle des Monitoringprojektes „Gentechnologiebericht", ein graphisches Verfahren, das dazu dient, die Gewichtung der Indikatoren im Umfeld öffentlicher Aufmerksamkeit sichtbar zu machen. Die Problemfeldanalyse erwies sich als nützlich, sodass sie in die Systematik des Gentechnologieberichtsprojektes aufgenommen, weiterentwickelt und ausdifferenziert[1] wurde (Boysen/Kölsch, 2006; Marx-Stölting/Könninger, 2018) und sich für Monitoringprojekte im Allgemeinen empfiehlt. Hierzu werden z. B. vier relevante Dimensionen definiert, die ein Achsenkreuz ergeben. Sie werden aus der öffentlichen Diskussion in maßgeblichen Medien abgeleitet. Für die Gentechnologie könnten diese Dimensionen sein: 1. die wissenschaftliche, 2. die ethische, 3. die soziale und 4. die ökonomische Dimension des Themas. In dieses Achsenkreuz trägt man nun Problemfelder ein, die sich durch Indikatoren belegen lassen und ordnet sie je nach ihrem Bezug in Nachbarschaft der jeweiligen Eckpunkte des Achsenkreuzes ein. Aus der Verteilung der Problemfelder über die Fläche, die durch das Achsenkreuz vorgegeben wird, lässt sich rein optisch die Relevanz bestimmter Probleme für das gesellschaftliche Um-

1 Für einen Überblick siehe Marx-Stölting/Könninger (2018) sowie das Indikatorenkapitel von Osterheider et al. in diesem Bericht.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

feld ableiten. Selbst dann, wenn einzelne Problemfelder nicht durch Indikatoren exakt quantitativ belegbar sind, enthält diese optische Darstellung wertvolle Informationen. Seit 2011 wird die Häufigkeit der Erwähnung der Problemfelder in den ausgewerteten Quellen zusätzlich über Größe und/oder Färbung der Problemfeldblasen in dieser Übersichtsgrafik dargestellt (für eine ausführliche Darstellung der Problemfeldanalyse siehe Boysen/Kölsch, 2006).

2.4 Allgemeine Voraussetzungen für das Monitoring

Wichtig ist es, die Zielgruppe des Monitorings zu definieren: Handelt es sich um die „breite Öffentlichkeit", muss wissenschaftlicher Fachjargon vermieden werden. Soll ein Datenkorpus für Fachwissenschaftlerinnen/Fachwissenschaftler generiert werden, kommt es eher auf die Präzision der Fachsprache an.

Ebenso wichtig ist die Unvoreingenommenheit der Autorinnen und Autoren. Sie sollten kein Eigeninteresse am Gegenstand der Analyse haben, das über das einer Fachwissenschaftlerin/eines Fachwissenschaftlers hinausgeht. Die Autorinnen und Autoren sollten als Gruppe interdisziplinär aufgestellt sein. Es sollten Daten und Fakten für einen ergebnisoffenen Diskurs zur Verfügung gestellt werden.

2.5 Umfeld des Monitorings: die interdisziplinäre Arbeitsgruppe und ihre Arbeitsweise

Es war zunächst vorgesehen, in einem festen Zwei- bis Vierjahresrhythmus einen Gentechnologiebericht vorzulegen, der auf der Basis von Indikatoren Entwicklungen sichtbar macht und fortschreibt. Dies erwies sich wegen der Dynamik des wissenschaftlichen Fortschritts jedoch als nicht durchführbar. Um neue Entwicklungen aktuell abzuhandeln, wurden zeitlich zwischen den Berichten *Themenbände* veröffentlicht, die spezielle Gegenstände der Gentechnologie darstellten: Stammzellforschung, Molekulare Diagnostik, Gentherapie, synthetische Biologie, Grüne Gentechnologie, Epigenetik, Organoide – um nur die wichtigsten zu nennen.[2] Außerdem wurden zwei Analysen zu den Themen Genomchirurgie und Einzelzellanalysen sowie zwei Sonderausgaben der Zeitschrift *Journal of Molecular Medicine* zu Stammzellen und Organoiden herausgebracht. Neben dem naturwissenschaftlichen Sachstand und den Indikatoren wurden in die Publikationen stets auch rechtliche, ethische, wissenschaftstheoretische und histo-

2 Für eine vollständige Publikationsliste siehe: www.gentechnologiebericht.de/publikationen [05.02.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

rische Beiträge aufgenommen, um solche Bereiche abzudecken, die mittels Indikatoren nicht quantifizierbar waren und einer zusätzlichen qualitativen Beschreibung bedurften. Dies spiegelt sich auch im vorliegenden „Fünften Gentechnologiebericht“ wider.

Über die reine Publikationstätigkeit hinaus organisierte die IAG zahlreiche Veranstaltungen und Vortragsreihen zu ihren Themenbereichen, um die Diskussion in der Öffentlichkeit anzuregen.

2.6 Erfahrungen mit der Systematik des Monitorings und essenzielle Grundlagen

Die umfangreiche Publikationsliste der IAG verdeutlicht, dass sich das hier skizzierte Monitoringsystem, so wie es über die Jahre hin ausgearbeitet und optimiert wurde, bewährt hat.

Wichtig für das Monitoring generell sind:

- die Fachkunde und Interdisziplinarität der Arbeitsgruppe. Beides ist optimal im Rahmen einer wissenschaftlichen Akademie vorhanden, wobei je nach Thema und Situation externe Expertinnen und Experten die Gruppe der Akademiemitglieder ergänzen können.
- Wichtig ist ferner ein Monitoringsystem, beruhend auf Indikatoren, die je nach Datenlage (Internet) ausgewählt und in eine *Problemfeldanalyse* eingebracht werden (aber siehe unten).
- Wichtig ist eine klare Gliederung der Arbeit: Der wissenschaftliche *Sachstand* des Gegenstands des Monitorings muss ausführlich, präzise und ohne Voreingenommenheit dargestellt werden.
- Die Indikatoren unterstreichen eher die *wissenschaftliche Fundiertheit* der Analysen. Für die Adressatin oder den Adressaten und die Nutzerin oder den Nutzer der Analyse ist meistens wichtiger, dass *Handlungsempfehlungen* – sei es in Bezug auf notwendige Fördermaßnahmen, sei es in Hinblick auf zu erforschende wissenschaftliche Grundlagen – gegeben werden.
- Ein längerfristiges Monitoring bedarf der flexiblen Anpassung, sowohl der Auswahl und Abgrenzung des Gegenstands des Monitorings, der Systematik und Herangehensweise, der Indikatoren, als auch der Auswahl der Expertinnen und Experten, der Autorinnen und Autoren.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

2.7 Literaturverzeichnis

Boysen, M./Kölsch, M. (2006): Methodischer Ansatz für eine systematische Betrachtung der Stammzellforschung. In: Wink, R. (Hrsg.): Deutsche Stammzellpolitik im Zeitalter der Transnationalisierung. Nomos, Baden-Baden: 87–103.

Domasch, S./Boysen, M. (2007): Problemfelder im Spannungsfeld der Gendiagnostik. In: Schmidtke, J. et al. (Hrsg.): Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung. Forum W, Limburg: 179–187.

Hucho, F. et al. (2005): Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Elsevier Spektrum, München.

Jasanoff, S./Hurlbut, J. B. (2018): A global observatory for gene editing. Nature 555: 435–437.

Könninger, S. (2018): Ein Monitoring monitoren – die IAG Gentechnologiebericht in der Wahrnehmung der medialen Öffentlichkeit. In: Hucho, F. et al. (Hrsg.): Vierter Gentechnologiebericht. Nomos, Baden-Baden: 349–375.

Marx-Stölting, L./Könninger, S. (2018): Problemfelder gestern und heute. In: Hucho, F. et al. (Hrsg.): Vierter Gentechnologiebericht. Nomos, Baden-Baden: 279–297.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Jörn Walter und Nina Gasparoni

3. Themenbereich Epigenetik: von Zellidentitäten bis hin zu Krankheiten und Therapien

3.1 Allgemeine Bedeutung und Prinzipien der Epigenetik

Die Epigenetik hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten zu einem Kernfach der Lebenswissenschaften entwickelt, mit einer breiten Strahlkraft in nahezu alle Bereiche der Biologie und Biomedizin. Epigenetische Prozesse betreffen die nachgesteuerte Regulation des Genoms, d. h. Prozesse, die „oberhalb" bzw. „zusätzlich" zum Genom stattfinden. Epigenetische Prozesse und Mechanismen sind universell in allen Lebewesen zu finden. Die Epigenetik erweitert unser Verständnis der Gensteuerung während der individuellen Entwicklung (Ontogenese), der Gen-Umwelt-Interaktion, der Vererbung und der molekularen Grundlagen von Erkrankungen.

Epigenetische Prozesse sind von allgemeiner Bedeutung für die eukaryotische Zelle:[1] Sie steuern die zellspezifische Regulation von Genen – sowohl kurzzeitig als auch über lebenslange Zeiträume hinweg. Darüber hinaus steuern epigenetische Mechanismen generelle Prozesse der Organisation von Chromosomen im Zellkern sowie der Chromosomenstabilität und -vermehrung.

Molekular betrachtet erfolgen epigenetische Prozesse als *biochemische Markierungen (Modifikationen)*, die als zusätzliche (strukturelle) Signaturen entweder direkt an den DNA-Basen oder an den die DNA verpackenden Proteinen, den Histonen, angebracht werden. Diese Modifikationen werden „in situ", d. h. ortsspezifisch, auf den Chromo-

1 Eukaryotische Zellen (von Pflanzen, Pilzen und Tieren) enthalten im Gegensatz zu den Zellen von Prokaryoten (Bakterien, Archaeen) einen mit einer Doppelmembran umhüllten Zellkern und verschiedene weitere abgegrenzte Kompartimente.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

somen im Chromatin[2] etabliert. Umgekehrt können epigenetische Signaturen orts- und modifikationsspezifisch auch wieder entfernt werden. Epigenetische Veränderungen sind daher – im Gegensatz zu genetischen Veränderungen (Mutationen) – umkehrbar (umprogrammierbar).

Bestimmte epigenetische Modifikationen bewirken eine Öffnung und Zugänglichkeit, andere ein Verschließen und damit die Unzugänglichkeit des *Chromatins* in Chromosomen. Über diese differenzielle Zugänglichkeit, die über z. T. sehr komplexe Abläufe reguliert wird (siehe 3.2.1), werden dann ortsspezifisch weitere biochemische Prozesse wie z. B. das Ablesen (die Transkription) von Genen gesteuert.

Jeder Zelltyp besitzt ein zelltypisches epigenetisches „Eigenmuster" seiner Chromosomen, d. h. eine genau geregelte und geordnete Abfolge geschlossener und geöffneter Chromosomenabschnitte. Dieses epigenetische Eigenmuster einer Zelle, auch *Epigenom* genannt, wird im Verlauf der Entwicklung einer Zelltypausbildung entsprechend genetisch festgelegter Entwicklungsprogramme etabliert. Einmal etabliert, kann das Epigenomprogramm dann über Zellteilungen hinweg stabil auf folgende Zellgenerationen vererbt (d. h. bei der Zellteilung kopiert) werden.

Zu Beginn jedes „neuen" Lebens eines Säugers werden die epigenetischen Muster in den Keimzellen (Ei- und Samenzellen) bzw. im frühen Embryo weitgehend zurückgesetzt. Dieses Zurücksetzen, das auch als *epigenetische Reprogrammierung* bezeichnet wird, führt dazu, dass in den frühen Zellen des Embryos ein sehr hohes Niveau an offenem Chromatin an Genen erreicht wird. Dabei kommt es gleichzeitig zu einem Löschen der aus den Keimzellen kommenden epigenetischen Prägungen (vornehmlich DNA-Methylierung). In den nun Folgenden genetisch gesteuerten Differenzierungsprogrammen werden im Verlauf der Entwicklung präzise die neuen epigenomischen Muster einer

2 Als Chromatin wird die Gesamtheit des färbbaren DNA- und Proteinmaterials im Zellkern bezeichnet, aus dem die Chromosomen bestehen. Kernbestandteile des Chromatins sind kleine Untereinheiten, die sog. „Nukleosomen". Diese setzen sich aus 8 Histonproteinen und der um diesen Proteinkomplex gewundenen DNA (ca. 150 Basen) zusammen. Histone gehören zu den am häufigsten in einer Zelle vorkommenden Proteinen. Sie sind evolutionär hoch konserviert, kommen also bei sehr vielen und auch sehr unterschiedlichen Organismen vor. Fast die gesamte DNA der Chromosomen ist in Nukleosomen organisiert („verpackt"). Zwischen Nukleosomen liegen kurze Abschnitte freier DNA. Nukleosomen sind in aktiven und inaktiven Genbereichen unterschiedlich dicht auf den Chromosomen angeordnet. In genreichen Regionen erfolgt die Regulation einzelner Gene über die lokale Veränderung der Dichte von Nukleosomen. Generell bezeichnet man das Chromatin in genaktiven Bereichen als Euchromatin, d. h. „offenes oder zugängliches Chromatin" (engl. „open or accessible chromatin"). Chromatinstrukturen in genarmen Regionen liegen in höheren Ordnungsstrukturen dagegen dichter „gepackt" vor. Das Chromatin in diesen Regionen wird als Heterochromatin bezeichnet und ist in der Regel schwer oder unzugänglich für die Genregulation.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Zelle etabliert und beibehalten. Diese epigenomischen Muster ändern sich zudem nach der Geburt und im Verlauf der weiteren Entwicklung bis hin zum Erwachsenenalter.

Mit zunehmendem Alter beobachtet man, dass die Epigenome in vielen Zellen altersabhängige Veränderungen aufweisen. Diese Veränderungen an bestimmten Stellen des Epigenoms können bspw. genutzt werden, um aus dem DNA-Methylom[3] von Blutzellen präzise Rückschlüsse auf das relative biologische Alter der Person zu ziehen (Horvath, 2013). Die altersabhängigen Programmveränderungen führen u. a. dazu, dass bestimmte Immunzellen ihre Zellfunktionen nicht mehr wie junge Zellen ausführen können. Die Möglichkeit, gezielt eine epigenetische Verjüngung von Zellen zu erreichen, ist Gegenstand aktueller Forschung. Mit zunehmendem Alter kommt es neben regelmäßigen altersgerechten Veränderungen häufig auch zu spontan auftretenden Fehlern in epigenetischen Programmen. Solche auch von der Umwelt verstärkten epigenetischen Abweichungen (siehe 3.4.1) können nachhaltige *Fehlentwicklungen* der Genprogramme in Zellen auslösen. Besonders umfangreiche epigenetische Veränderungen beobachtet man in Krebszellen. Bei vielen Krebsarten kommt es zu massiven epigenetischen Veränderungen, in deren Folge viele Gene fehlgesteuert sind. Ein Grund dafür ist, dass epigenetisch wirkende Enzyme in Krebszellen häufig mutieren (d. h. genetisch verändert sind). In der Folge kommt es zu einer genomweiten Fehlfunktion dieser Enzyme und zu einer umfangreichen fehlerhaften epigenetischen Prägung der Epigenome von Krebszellen.

3.2 Molekulare Grundlagen der Epigenetik

3.2.1 Histon-Modifikationen

Wie oben angesprochen, ist die Ausbildung eines dichteren (heterochromatischen) oder eines lockereren (euchromatischen) Verpackungsgrades des Chromatins eine Folge epigenetischer Modifikationen. Für die Ausbildung dieser Verpackungszustände (aber auch Übergangsstrukturen) sind Kombinationen spezifischer euchromatischer bzw. heterochromatischer Histon-Modifikationen entscheidend. Histon-Modifikationen kommen in einer Vielzahl unterschiedlicher Formen und Positionen vor. Gegenwärtig sind > 100 verschiedene Modifikationen bekannt, die über alle vier Histontypen verteilt sind. Eines der Histone, das *Histon H3*, spielt im Hinblick auf die Modifikationen eine besonders prominente Rolle. Die meisten der gegenwärtig funktionell verstandenen His-

3 Der Begriff „Methylom" bezieht sich auf genomweite Muster der „DNA-Methylierung" (siehe 3.2.2).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ton-Modifikationen beobachtet man an bestimmten Aminosäuren dieses Histons H3.[4] Einige der Modifikationen findet man in offenem euchromatischen Chromatin, andere findet man spezifisch in geschlossenem heterochromatischen Chromatin.

Histon-Modifikationen werden stets ortsspezifisch, d. h. im Chromatin („vor Ort in Nukleosomen") durch modifizierende Enzyme, sog. „Writer", gesetzt. Sie können umgekehrt von anderen demodifizierenden Enzymen (sog. „Erasern") wieder ortsspezifisch entfernt werden. Entscheidend für die Ausbildung der veränderten Chromatinstruktur sind die spezifischen Kombinationen von Modifikationen an den Histonen (in Nukleosomen) und ihre Verteilung über benachbarte Nukleosomen. Die modifizierten Histone werden dann von sog. „Readern", d. h. bestimmten Leseproteinen, erkannt und funktionell interpretiert. Die Art und Verteilung der Modifikationen und die Bindung von „Readern" wird schließlich in engere oder lockerere Verpackungen der Nukleosomen „übersetzt". Für das Lockern oder Schließen des Chromatins sind weitere Enzyme verantwortlich, die sog. „Remodeller". Remodeller sind in der Lage, Nukleosomen im Chromatin aktiv zu verschieben, um so DNA „frei"zusetzen oder die Nukleosomen dichter anzuordnen. In genregulierenden Abschnitten des Genoms wird so eine *Zugänglichkeit der DNA für weitere genregulatorische Faktoren* (Transkriptionsfaktoren) geschaffen, während in permanent abgeschalteten Bereichen die DNA sehr eng und dicht in Nukleosomen verpackt bleibt.

Die dichte Verpackung in heterochromatisches Chromatin ist nicht nur wichtig für die negative Genregulation (nachhaltiges Abschalten). In manchen Regionen der Chromosomen, wie z. B. an den Enden der Chromosomen (Telomere) oder an den Centromeren[5] ist die Ausbildung umfangreicher heterochromatischer Strukturen essenziell für die Chromosomenfunktion und -stabilität. In Krebszellen beobachtet man häufig die partielle Auflösung solcher heterochromatischen Regionen, was zu chromosomalen Instabilitäten (Chromosomenmutationen) in diesen Zellen beiträgt.

4 Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine, also auch der Histone. Sie können biochemisch modifiziert werden. Dabei werden nicht alle Aminosäuren gleichermaßen verändert, sondern einige sind dafür anfälliger als andere. Auch die genaue Position im Protein spielt hierfür eine wichtige Rolle. Besonders die positiv geladene Aminosäure Lysin ist Ziel epigenetischer Modifikationen der Histone. Im offenen Euchromatin findet man Modifikationen am Histon H3 an den Positionen Lysin 4 (H3K4me3) und Lysin 27 (H3K4ac), während man im geschlossenen Heterochromatin Modifikationen an den Lysinen 9 (H3K9me3) und Lysin 27 (H3K27me3) beobachtet. (Die hier in Klammern angegebenen Buchstaben-Zahlen-Kombinationen geben die genaue Art und Position der Veränderung im Protein an.)

5 Telomere sind spezielle Strukturen an den Enden der Chromosomen, die diese vor dem Abbau schützen. Centromere sind Regionen in Chromosomen, die für die Aufteilung von Tochterchromosomen bei der Zellteilung essenziell sind. Beide Regionen, Centromere und Telomere, sind relativ genarm und zeichnen sich durch weite heterochromatische Chromatinverpackungen aus.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Kartierung von Histon-Modifikationen

Die Kenntnis der Verteilung und Funktion von Histon-Modifikationen im Genom ergibt sich aus einer Vielzahl von verschiedensten Experimenten. Einen wichtigen Beitrag leistet hierbei die Epigenomik (siehe 3.3.1), in der die Verteilung der epigenetischen Modifikationen genomweit kartiert (auf Chromosomen verortet) wird. Für die Kartierung von Histon-Modifikationen nutzt man die Technik der *Chromatin-Immunpräzipitation* mit anschließender *Next-Generation-Sequenzierung* (NGS) (ChIP-Seq).[6] Die so erstellten Histon-Modifikationskarten zeigen, dass eine Kartierung von sieben bis neun Histon-Modifikationen ausreicht, um das Genom grob in funktionell unterschiedliche Bereiche einzuteilen (Roadmap Epigenomics Consortium et al., 2015). Vergleiche von ChIP-Seq-Daten verschiedener Zellen verschaffen einen Überblick über die Zellspezifität der Histon-Modifikationen. Aus dem Vergleich der Histonkarten gesunder und kranker Zelltypen kann man auf das Ausmaß der funktionellen epigenetischen Umprogrammierung erkrankter Zellen schließen (Karnik/Meissner, 2013).

Die Technologien zur Analyse von Histon-Modifikationen sind bislang nur bedingt für direkte diagnostische Untersuchungen einsetzbar, da große Mengen (10^5 bis 10^6) frischer Zellen benötigt werden, die häufig schwer zu isolieren sind, und die komplexen Experimente und Auswertungen unter sehr standardisierten Bedingungen durchgeführt werden müssen. Daten zum mRNA-Transkriptom[7] und der DNA-Methylierung sind wesentlich einfacher zu gewinnen und spielen daher in der modernen Forschungsdiagnostik eine wesentlich prominentere Rolle (siehe 3.2.2).

3.2.2 DNA-Methylierung

DNA-Methylierung ist eine klassische, in nahezu allen Organismen vorkommende epigenetische Modifikation. Dabei wird eine Methylgruppe (CH_3) fest (kovalent) an

6 Bei der ChIP-Seq-Methode nutzt man hochspezifische Antikörper, die bestimmte Modifikationen in Histonen erkennen und fest an diese binden. Man isoliert intaktes Chromatin einer Zelle, zerteilt dieses in Nukleosomen und reichert dann mithilfe der Antikörper die Nukleosomen an, in denen diese modifizierten Histone vorkommen. Dann isoliert man die DNA aus der angereicherten Nukleosomenfraktion und bestimmt diese durch Hochdurchsatzsequenzierung. Nach einer bioinformatischen Auswertung dieser Daten erhält man eine Anreicherungskarte entlang des Genoms/Chromosoms, wo exakt bestimmte Histon-Modifikationen spezifisch zu finden sind. Mithilfe unterschiedlich spezifischer Antikörper können so nacheinander verschiedene Histon-Modifikationen entlang der DNA „kartiert" werden.

7 Im Zuge eines Prozesses, der „Transkription" genannt wird, dient die DNA als Vorlage für den Aufbau der RNA. Das Transkriptom bezeichnet die Gesamtheit aller von der DNA in RNA transkribierten Gene, d. h. alle RNA-Moleküle, die zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Zelle vorliegen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

bestimmte Bausteine der DNA (Cytosinbasen, abgekürzt mit dem Buchstaben C) gebunden. Genau genommen wird die Methylgruppe durch bestimmte Enzyme (DNA-Methyltransferasen, DNMTs) auf die Cytosinbasen in der DNA übertragen. Man unterscheidet dabei zwischen DNMTs, die DNA-Methylierung neu setzen, und solchen, die diese bei der Zellteilung kopieren können. DNA-Methylierung ist eine sehr *stabile Modifikation* und kann auch in isolierter DNA älterer DNA-Proben noch detektiert werden.

Mechanismen der DNA-Methylierung

In Säugern und im Menschen tritt die DNA-Methylierung fast ausschließlich an *Cytosinbasen* in der Basenabfolge Cytosin-Guanin (CpG) auf.[8] DNA-Methylierung lässt sich entsprechend als digitales oder binäres Signal entlang der DNA lesen: 0 = Methylierung am CpG ist nicht vorhanden und 1 = Methylierung am CpG ist vorhanden. Im Vergleich zu den vielgestaltigen Histon-Modifikationen sind die DNA-Methylierungsmuster mit ihren binären Abfolgen daher relativ einfach zu erfassen. Man beobachtet klare zellspezifische Abfolgen der Dichte und Ausprägungen dieser binären DNA-Methylierungsmuster. Entsprechend kann man die zell-spezifische Verteilung von DNA-Methylierungsmustern nutzen, um (bioinformatisch) zellspezifische, digitale epigenetische Signaturen zu ermitteln und diese genau zu quantifizieren (zählen). Die Verteilung der zellspezifischen DNA-Methylierungsmuster zeigt dabei eine weitreichende Korrelation mit der An- und Abwesenheit von bestimmten Histon-Modifikationen.

Analog zu den Histon-Modifikationen wird die DNA-Methylierung ortsabhängig als epigenetisches Signal von speziellen DNA-bindenden Proteinen („Readern") erkannt. Diese „Reader" übersetzen das binäre epigenetische Signal in „Funktion". Die Erkennung erfolgt häufig im Wechselspiel mit räumlich benachbarten Histon-Modifikationen, d. h. die „Reader" bilden eine funktionelle Brücke zwischen den epigenetischen Ebenen. Je nach ortsspezifischer Lage, dem Methylierungszustand sowie dem Histon-Modifikationskontext der Nukleosomenumgebung wird die DNA-Methylierung von den „Readern" entweder als repressives (häufig) oder aktivierendes (seltener) epigenetisches Signal interpretiert. DNA-Methylierung dient dabei in weiten Teilen des Genoms als wichtiges *Basissignal* zur Stilllegung repetitiver DNA-Strukturen (im Heterochromatin) und springender Gene (Retrotransposons). Darüber hinaus wird eine Anzahl von Genen (z. B. auf dem X-Chromosom) über DNA-Methylierung nachhaltig abgeschaltet, um so die Gendosis (in weiblichen Zellen) zu kontrollieren.

8 Die Basenfolge CG ist spiegelbildlich symmetrisch auf beiden komplementären DNA-Strängen. Diese Sequenzsymmetrie ermöglicht es, dass DNA-Methylierung nach der halb konservativen DNA-Replikation auf den nicht methylierten Tochterstrang (Zellen) kopiert und basengenau vererbt werden kann.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Genetische Unterschiede und individuelle Variation

Genomweite DNA-Methylierungsmuster werden in nicht unerheblichem Ausmaß durch genetische Veränderungen (individueller Personen) mitbeeinflusst. Mit anderen Worten, *genetische Unterschiede* können DNA-Methylierungsmuster lokal und zelltypspezifisch beeinflussen (Scherer et al., 2021). DNA-Methylierungsmuster von genetisch identischen eineiigen Zwillingen sind entsprechend ähnlicher – trotzdem unterscheiden sich Zwillinge individuell an einigen Positionen. Methylierungsmuster können daher anders als genetische Muster zur Unterscheidung genetisch identischer Personen herangezogen werden (Souren et al., 2019).

Die Epigenome eines Menschen weisen in vielen oder in allen Zellen *individuelle Variationen* in geringem, aber messbarem Ausmaß auf. Man geht davon aus, dass solche individuellen Veränderungen während der frühesten Phase der Embryonalentwicklung entstehen. In dieser Phase werden die DNA-Methylierung und die Histon-Modifikationen genomweit sehr stark verändert. Der biologische Grund für diese epigenetische Reprogrammierung ist unklar. Es wird vermutet, dass die (Epi-)Genome hierdurch in eine Art epigenetischen Urzustand versetzt werden, um nachfolgend im Verlauf der Entwicklung eindeutige, zellspezifische epigenetische Muster kontrolliert neu setzen zu können. Im Reprogrammierungsprozess kann es dann zu spontanen, individuellen Fehlern kommen. In der Tat beobachtet man individuelle Veränderungen bei eineiigen Zwillingen.

DNA-Methylierung in Insekten und Pflanzen

DNA-Methylierung existiert in nahezu allen multizellulären Organismen mit Ausnahme der klassischen entwicklungsbiologischen Modellorganismen *Drosophila melanogaster* (Fruchtfliege) und *Caenorhabditis elegans* (Fadenwurm). DNA-Methylierung hat in allen Organismen, in denen sie vorkommt, eine genregulatorische Funktion. In *Insekten* (Bienen, Termiten, Ameisen) findet man evolutionär konservierte, hochentwickelte Systeme für DNA-Methylierung. Diese dienen der Steuerung von Genen, die für die morphologischen Veränderungen während der Reproduktion wichtig sind, aber vermutlich auch erlerntes und angepasstes Verhalten steuern (Wang et al., 2006; Maleszka, 2008). Bei Bienen wurde bspw. beobachtet, dass die Differenzierung von Königinnen durch Ernährungsstoffe beeinflusst wird und dass sich Königinnen und verschiedene Arbeiterinnen epigenetisch unterscheiden (Lyko et al., 2010).

Auch in *Pflanzen* spielt die DNA-Methylierung eine wichtige, wenn nicht gar entscheidende epigenetische Rolle (Henderson/Jacobsen, 2007). Bei Pflanzen wird eine Reihe vererbbarer, adaptiver epigenetischer Effekte beobachtet, die auf DNA-Methylierung beruhen (Hirsch et al., 2012). Pflanzen verfügen über ein sehr hoch entwickel-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

tes System zur Kontrolle der DNA-Methylierung. Die Verteilung der DNA-Methylierung ist zudem viel komplexer und neben der Methylierung an CpGs können auch andere Sequenzen methyliert werden. Zudem beobachtet man genspezifische, sehr spezialisierte Formen epigenetischer Regulierung, die direkt lokal über nicht-kodierende RNAs vermittelt werden (siehe 3.2.3). In Pflanzen wurde auch erstmalig nachgewiesen, dass DNA-Methylierung aktiv durch DNA-Reparaturprozesse entfernt werden kann (Zheng et al., 2008). Analoge Mechanismen wurden später auch in einigen Wirbeltieren (Zebrafisch und *Xenopus*) sowie in Säugern (Maus und Mensch) nachgewiesen (Gehring et al., 2009) und sind gegenwärtig die einzige nachgewiesene Möglichkeit, DNA-Methylierung direkt ortsspezifisch zu entfernen.

Oxidative Modifikationsformen und DNA-Demethylierung

Im Säuger und dem Menschen gibt es eine zusätzliche Spezialisierung. DNA-Methylierung kommt hier in *weiteren Modifikationsformen* vor – vornehmlich in Stammzellen und in Zellen des Gehirns. 5-Methylcytosin (5mC) wird dabei enzymatisch durch TET-Enzyme[9] stufenweise in drei Oxidationsstufen modifiziert.[10] Es gibt klare Hinweise darauf, dass oxidative Modifikationen für den DNA-Methylierungsverlust in der frühen Keimzell- und Embryonenentwicklung wichtig sind (Wossidlo et al., 2011; Seisenberger et al., 2013, Arand et al., 2015). Die Bedeutung der oxidativen Formen der DNA-Methylierung für genregulatorische Prozesse ist allerdings noch nicht wirklich verstanden und Gegenstand weitreichender Forschung.

In *Stammzellen* werden umfassende epigenetische Veränderungen beobachtet, die mit oxidativen Modifikationen einhergehen. Auslöser dieser Veränderungen sind entweder bestimmte Kultivierungsbedingungen oder die Differenzierung von Stammzellen in Vorläuferzellen, z. B. von Neuronen. In beiden Fällen kommt es zu einer vorübergehenden Zunahme oder Abnahme der oxidativen DNA-Modifikationen. Dies legt den

9 TET-Enzyme sind eine Familie von sog. „ten-eleven translocation"-Methylcytosin-Dioxygenasen, also Enzymen, die maßgeblich an der Demethylierung der DNA beteiligt sind.

10 Zu den oxidativen Modifikationen und dem genauen biochemischen Ablauf der Demethylierung: Als erste Oxidationsstufe entsteht aus 5-Methylcytosin (5mC) 5-Hydroxymethylcytosin (5hmC), danach 5-Formylcytosin (5fC) und schließlich 5-Carboxycytosin (5caC). 5-Hydroxmethylcytosin (5hmC) ist wesentlich langlebiger und kommt angereichert in Neuronen vor. Es wird von speziellen Proteinen („Readern") erkannt und anders als 5mC gelesen und interpretiert. Bei der Replikation kommt es z. B. zu einem Nicht-Kopieren von 5hmC-haltiger DNA. Die höheren Oxidationsstufen 5-Formylcytosin und 5-Carboxycytosin dienen als Erkennungssignale für eine aktive Demethylierung durch DNA-Glycosylasen, d. h. Enzyme, die eine basengenaue DNA-Reparatur, den Ersatz des 5fC oder 5caC durch C, erwirken.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Schluss nahe, dass schnelle, dynamische Veränderungen der DNA-Methylierung mit einer vermehrten Präsenz oxidativer Formen einhergehen.

Das gehäufte Vorkommen von 5-Hydroxymethylcytosin (5hmC[7]), einer ersten Oxidationsform von 5mC, im *Gehirn* wiederum deutet an, dass Formen der oxidativen DNA-Methylierung für kurzfristige epigenetische Umschaltungen von Genprogrammen in Zellen des Gehirns, vornehmlich Neuronen, genutzt werden könnten. Oxidative Modifikationen scheinen jedoch eine wichtige Schutzfunktion gegen einen Zelltod von Gehirnzellen aufzuweisen, wie Versuche zu Schlaganfall oder Ischemien gezeigt haben (Miao et al., 2015). In adulten Neuronen und auch anderen Zellen des Gehirns beobachtet man mit zunehmendem Alter eine Erosion der DNA-Methylierung. Da diese Zellen sich nicht mehr teilen (replizieren), liegt die Vermutung nahe, dass diese Veränderungen auf oxidativ verursachte Demethylierungsprozesse zurückzuführen sind (Gasparoni et al., 2018).

Bestimmung und Kartierung der DNA-Methylierung

DNA-Methylierung kann mithilfe verschiedener Verfahren auf die Base genau bestimmt und gemessen werden. Das am meisten genutzte Verfahren ist die gesamtgenomische Kartierung durch DNA-Sequenzierung nach Bisulfit-Behandlung („whole genome bisulfite sequencing", WGBS). Durch die Chemikalie Bisulfit wird die DNA so verändert, dass nach einer Vervielfältigung der DNA alle Cytosine (also die Base C) im Genom, die ursprünglich nicht methyliert waren, in Thymine (also die Base T) „umgewandelt" werden. Entsprechend kann man in der DNA-Sequenz die methylierten Positionen direkt identifizieren. Bisulfit-gestützte Verfahren zur DNA-Methylierungsdetektion werden auf vielfältige Art und Weise in der molekularen Labordiagnostik eingesetzt. Das zurzeit gängigste System nutzt dazu sog. „Bead-arrays",[11] mit denen bis zu 850.000 Methylierungspositionen (d. h. ca. 3,5 % aller CpGs im Genom) systematisch bestimmt werden können. Dieses Verfahren wird zunehmend für die unterstützende Krebsdiagnostik eingesetzt, aber auch für Studien, in denen man die Veränderung epigenetischer Muster in komplexen physischen und psychischen Erkrankungen bestimmen möchte (Birney et al, 2016).

11 Bead-Arrays sind kleine „Biochips", mit denen die DNA-Methylierungslevel an individuellen CpGs untersucht werden können. Das Prinzip basiert auf sog. „Beads" mit ortsspezifischen Sonden, welche bestimmte Bisulfit-konvertierte DNA-Abschnitte binden und an einer CpG-Position enden. Je nach Spezifität der Sonde für methylierte oder unmethylierte Abschnitte bzw. des Methylierungszustands des zu untersuchenden CpGs werden die Sonden um einen fluoreszenzmarkierten DNA-Baustein (Nukleotid) verlängert. Der Methylierungsgrad kann dann durch Messung des Fluoreszenzsignals berechnet werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

3.2.3 Nicht-kodierende RNAs

Zusätzlich zu den bekannten chemischen Modifikationsebenen an Histonen und der DNA spielen nicht-kodierende RNAs (ncRNAs)[12] eine bedeutende Rolle für die Epigenetik (Holoch/Moazed, 2016). RNA-vermittelte epigenetische Regulationsprozesse wurden ursprünglich in Pflanzen und später in nahezu allen höheren Organismen entdeckt. NcRNAs beeinflussen ein breites Spektrum genregulatorischer und epigenetischer Abläufe. NcRNA-vermittelte Prozesse spielen sich grob auf zwei Ebenen ab: Zum einen können ncRNAs direkt die Stabilität der mRNA beeinflussen. Dies wird über Prozesse der RNA-Interferenz[12] vermittelt. Zum anderen können ncRNAs auch direkt ortsspezifisch im Chromatin wirken und hier das Setzen, Interpretieren oder Entfernen anderer epigenetischer Modifikationen beeinflussen.

Solche über ncRNAs initiierten epigenetischen Modifikationen können dann unabhängig von der Präsenz der ncRNA stabil weiter vererbt werden. Das enge Wechselspiel zwischen orts- und genspezifisch wirkenden ncRNAs und Histon- bzw. DNA-Modifikationen beobachtet man in vielen Modellorganismen wie Hefe, Fruchtfliege, Fadenwurm, Maus und der Ackerschmalwand *(Arabidopsis thaliana).*

Der Mechanismus der *RNA-Interferenz* (RNAi) wird zu den epigenetischen Mechanismen gezählt, da er „zusätzlich" zum Genom stattfindet und zur Genregulation beiträgt. RNAi wird in Pflanzen als RNA-vermittelter Abwehrmechanismus gegen Viren/Pilze genutzt. In Pflanzen kann sich die miRNA vom Ort der ersten RNAi-Reaktion (virusinfizierte Zelle) aus systematisch über die Pflanze verbreiten und so eine breite abwehrende Wirkung auslösen.

Im Menschen sind die RNAi-Mechanismen zu genregulatorischen Prozessen evolviert. Im Genom des Menschen gibt es Hunderte miRNA-Einheiten, die über das Genom verteilt sind. MiRNAs werden in sehr zellspezifischen Mengen gebildet und üben wichtige Regulationseffekte auf mRNAs[13] und damit die Genprogramme der Zellen aus.

---

12 Als nicht-kodierende RNAs bezeichnet man kurze oder auch längere RNA-Moleküle, die als RNAs vom Genom abgelesen (transkribiert) werden, aber keine proteinkodierende Funktion haben. NcRNAs wirken direkt als RNAs im Zellkern (im Chromatin) oder im Zellplasma (mittels RNA-Interferenz, RNAi). RNA-Interferenz erfolgt, indem kurze, 22–25 Basenpaar lange miRNAs (mikroRNAs) eine sequenzspezifische Bindung von Enzymkomplexen an bestimmte mRNAs vermitteln und so entweder nachfolgend den Abbau der mRNA induzieren oder das Umschreiben der mRNA in Proteine beeinflussen.

13 Die sog. „messenger RNA" (mRNA) ist die komplementäre Kopie einer kodierenden Gensequenz der DNA. Sie transportiert die Information ihres Gens aus dem Zellkern in das Zytoplasma, wo sie als Matrize der Proteinbiosynthese dient, d. h. DNA wird in die Aminosäuresequenz eines Proteins übersetzt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Neben den miRNAs gibt es andere kleine ncRNAs (22–30 Basenpaare lang), die vollkommen anders wirken – als *Strukturgeber* für die Ausbildung von Heterochromatin. Sie führen epigenetische Modifikationskomplexe an bestimmte Genomabschnitte heran, um so ortsgerichtet dichtes Chromatin auszubilden. Diese Vorgänge sind wichtig zur Ausbildung von Zentromer- und Telomerstrukturen wie auch zur Stilllegung der sehr häufig im Genom vorkommenden transposablen Elemente.[14] Eine ganz besondere Klasse kleiner RNAs, die sog. piRNAs, erfüllen eine spezielle Kontrollaufgabe in Keimzellen. Sie sorgen für die Stilllegung aktiver springender Gene/Transposons in der Keimbahn und damit für den Stabilitätserhalt des Genoms.

Neben den kurzen RNAs spielen lange nicht-kodierende RNAs (lncRNA) wie *XIST*, *AIR* oder *HOTAIR*, die selbst als mRNAs gebildet werden, aber von denen kein Protein gebildet wird, eine bedeutende Rolle für die epigenetische Kontrolle. Die lncRNA *XIST* ist ein essenzieller Faktor für die epigenetische Stilllegung von Genen auf dem X-Chromosom (Gendosiskompensation) im Menschen (Clerc/Avner, 2006). AIR und HOTAIR steuern die epigenetische Kontrolle wichtiger entwicklungsspezifischer Gene (Statello et al., 2021).

Die volle Bedeutung (Funktion) und Vielfalt (Anzahl, Größe, Form) der ncRNAs für die epigenetische Steuerung ist bei Weitem noch nicht verstanden. Es wird jedoch beobachtet, dass funktionelle Veränderungen von Zellen an reproduzierbare Veränderungen im Vorkommen von miRNAs und lncRNAs geknüpft sind. In Krebszellen kommt es entsprechend zu einer krebsspezifischen Fehlregulation von miRNAs und lncRNAs. Diese Veränderungen der miRNA-Profile können gezielt für die Tumordiagnostik genutzt werden. Man beobachtet, dass krebsspezifische miRNA-Muster aus absterbenden Krebszellen selbst in das Blutserum gelangen. Daher wird intensiv an Verfahren gearbeitet, um ein nicht invasives (Früh-)Screening auf mögliche Tumorerkrankungen im Serum von Patienten durch miRNA-Profiling zu etablieren.

3.2.4 Epitranskriptom

Mit der Epitranskriptomik entsteht zurzeit ein neues wichtiges Arbeitsgebiet im Bereich der RNA-basierten Epigenetik. Die Methoden für die molekülgenaue Kartierung von RNA-Modifikationen sind noch wesentlich eingeschränkter als die DNA-Sequenzierungsmethoden, aber neue Ansätze werden zunehmend entwickelt (Li et al., 2016). *Epigenetische Modifikation der RNA-Basen* sind seit Langem vor allem im Bereich der

14 Im Gegensatz zum sog. Euchromatin ist Heterochromatin fest verpacktes, inaktives Chromatin. In der Regel betrifft das genarme Sequenzen sowie die Mitte (Centromere) und die Enden (Telomere) der Chromosomen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

tRNAs[15] bekannt, ihre genaue Kartierung und biologische Bedeutung in anderen RNAs ist aber bislang noch wenig erforscht (Wiener/Schwartz, 2021). Dies gilt insbesondere für mRNA-Modifikationen wie z. B. 6-methyl-Adenin, das durch Enzyme wie MettL3 („Writer") gesetzt bzw. durch FOT („Eraser") wieder entfernt werden kann. Die Bedeutung dieser Modifikation für die mRNA-Funktion ist noch zu klären.

3.3 Epigenomische Technologien

3.3.1 Epigenomik: Vom Epigenomatlas zur Interpretation

Die Epigenomik, d. h. die *genomweite Kartierung epigenetischer Veränderungen* mithilfe neuer NGS-Technologien, rückt zunehmend in den Vordergrund epigenetischer Forschung (Stunnenberg et al., 2016). Ermöglicht wurde die rasante Entwicklung dieses Fachgebietes durch den schnellen Fortschritt in der Anwendung komplexer NGS-unterstützter Verfahren. Wie oben bereits erwähnt, wurden Methoden wie ChIP-Seq für die Kartierung von Histon-Modifikationen und WGBS für die basengenaue Erfassung von DNA-Methylierung entwickelt (siehe 3.2.1 und 3.2.2). Weitere Verfahren ermöglichen die genomweite Vermessung der Chromatinzugänglichkeit. Mit Techniken wie ATAC-Seq[16] (siehe auch unten) kann man die lokale Zugänglichkeit des Chromatins bestimmen und regulatorische Regionen in der Nähe von Genen kartieren. Eine neue Entwicklung in der Epigenomforschung sind Arbeiten zur dreidimensionalen Analyse von Genomen im Zellkern.[17] Diese komplexen Verfahren liefern Daten darüber, wie sich Chromosomen im Zellkern falten und ordnen und wie dadurch Gene mit regulatorischen Elementen in eine räumliche Beziehung treten. Veränderungen dieser räumlichen Anordnungen haben z. T. nachhaltige Folgen für die epigenetische Genregulation.

15 Transfer-RNAs (tRNAs), sind kleine RNAs, die bei der Proteinbiosynthese eine zentrale Rolle spielen, indem sie Aminosäuren an die richtige Stelle transportieren.

16 Die Methode „ATAC-seq" („Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing") basiert auf einem Enzym namens Tn5-Transposase, welches zugängliche DNA schneiden kann. Das Enzym wird in isolierte Zellkerne eingebracht, in denen das Chromatin noch in seiner intakten Verpackungsstruktur vorliegt. Die Transposase schneidet das Chromatin in offenen, zugänglichen Bereichen, jedoch nicht bzw. weniger in dichter verpackten, von Nukleosomen geschützten Bereichen. Dann isoliert man die DNA der geschnittenen Fragmente und bestimmt sie durch Hochdurchsatzsequenzierung. Nach einer bioinformatischen Auswertung dieser Daten erhält man eine Anreicherungskarte entlang des Genoms/Chromosoms, wo exakt das Chromatin offen bzw. zugänglich ist.

17 Siehe unter: https://www.4dnucleome.org/ [19.08.2021] und https://spp2202.charite.de/en/ [19.08.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Epigenomdaten sind hochkomplex, umfangreich und vielschichtig. Für ein komplettes Epigenom einer Zelle werden bis zu 10 einzelne epigenomische Datensätze erstellt, die im Nachgang integriert, d. h. übereinandergelegt und gemeinsam analysiert werden müssen. Aus dieser *komplexen Datenstruktur* ergeben sich neue Herausforderungen, die bisherige Genomdatendarstellungen bei Weitem übertreffen. Es mussten/müssen neue bioinformatische Techniken der Auswertung für die Darstellung etabliert werden. Zudem muss die Struktur existierender genomischer Datenbanken erweitert werden, um Epigenomdaten sinnvoll ablegen und nutzen zu können. Die breite internationale Vernetzung von Forschungsaktivitäten und der koordinierte Austausch experimenteller Verfahren und Protokolle hat hier zu einer Bündelung der Aktivitäten geführt. Die weltweit erstellten epigenomischen Daten können so gegenwärtig vom Internationalen Humanen Epigenomkonsortium (IHEC)[18] in einem Standard vereinigt werden mit dem Ziel, einen umfassenden und nachhaltigen Epigenomatlas[19] menschlicher Zellen zu erstellen. Konsortien wie IHEC und ENCODE stellen zudem ein Kompendium von Arbeitshilfen zur Verfügung,[20] die es erlauben, die komplexen Daten vereinfacht darzustellen, um sie für funktionelle Interpretationen in der Grundlagenforschung bzw. der klinischen Forschung zu nutzen.

Bis vor wenigen Jahren benötigte man für die Erstellung komplexer Epigenomkarten noch Zellzahlen von > 100.000. Mittlerweile sind einige der Verfahren mit deutlich geringeren Zellzahlen durchführbar. Dies führt zu deutlich reduzierten Kosten pro Epigenom, einer flexibleren Nutzbarkeit auch für Zellen, die nur in geringen Zahlen gewonnen werden können, und einer breiteren Anwendung in der Grundlagenforschung. Für einige der Methoden ergeben sich realistische Möglichkeiten, sie in naher Zukunft für die angewandte, klinische Forschung zu nutzen.

Einige der Epigenomkartierungsverfahren wie z. B. die genomweite Kartierung von DNA-Methylierung (WGBS) oder von offenem Chromatin (ATAC-Seq bzw. NOMeSeq) sind mittlerweile so weiterentwickelt worden, dass hochkomplexe Teilepigenomdaten aus einzelnen Zellen gewonnen werden können. Für ATAC-Seq sind bereits kommerzielle Verfahren auf halbautomatisierten Plattformen parallel zu RNA-Seq durchführbar. Zusammen mit Einzelzelltranskriptomdaten (RNA-Seq) eröffnet diese Entwicklung

18 Das International Human Epigenom Consortium (IHEC) vereint Forschungsnetzwerke aus vielen Nationen weltweit. Koordiniert vom Kanadischen Netzwerk CENMT sind wichtige IHEC-Partner das US-Programm ENCODE, das EPIGENOM-ROADMAP-Programm des NIH, das EU-Programm BLUEPRINT, das japanische Programm CREST, das deutsche Programm DEEP und viele andere (siehe unter: http://ihec-epigenomes.org/research/projects/ [19.08.2021]).

19 Siehe unter: https://epigenomesportal.ca/ihec/ [19.08.2021].

20 Siehe unter: http://ihec-epigenomes.org/research/tools/ [19.08.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

einen neuen Zugang zu einer einzelzellbezogenen multimodalen (auf mehreren Ebenen durchführbaren) funktionellen Diagnostik. Die gemeinsame Interpretation komplexer Epigenomdaten (auch *Einzelzellepigenomdaten*) und Einzelzelltranskriptomdaten führt gegenwärtig zu einem Schub in der Entwicklung neuer Erkenntnisse und neuer bioinformatischer Interpretationsansätze unter Verwendung komplexer statistischer und maschineller Lernverfahren (Walter/Schickl, 2019). Die daraus gewonnenen Erkenntnisse werden in naher Zukunft Eingang finden in eine funktionsbasierte und personenbezogene molekulare Diagnostik und in die weitere Entwicklung neuer zellspezifischer (epigenetischer) Therapien.

3.3.2 Epigenetische Therapieansätze

Epigenetische Prozesse eröffnen neue Möglichkeiten für die Entwicklung molekularer Therapien, die darauf abzielen, *fehlerhafte epigenetische Veränderungen in lebenden Zellen so umzuprogrammieren,* dass Zellen in einen gesunden Grundzustand zurückgeführt werden.

In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von Substanzen untersucht, die spezifisch Histon- oder DNA-modifizierende Enzyme angreifen und deren Funktion beeinflussen. Als Folge werden epigenetische Modifikationen genomweit verändert. Viele dieser Substanzen wurden vor allem für die Krebstherapie entwickelt. Einige befinden sich noch in der klinischen Testung, andere werden bereits für bestimmte Krebsarten routinemäßig klinisch eingesetzt. Die Wirkweise dieser Substanzen ist analog zu Chemotherapeutika genomweit und erfolgt nicht zielgerichtet. Dies führt zu Nebenwirkungen, da auch gesunde Zellen epigenetisch verändert werden. Trotzdem scheinen einige Substanzen eine erhebliche unterstützende Therapiewirkung zu zeigen. Epigenetisch wirkende Substanzen werden zunehmend unterstützend in niedrigerer Dosierung in Kombination mit anderen zellspezifischen Wirkstoffen verabreicht (Jones et al., 2019).

3.3.3 Epigenomeditierung – der neue Weg zu einer zellbasierten Therapie?

In jüngster Zeit hat sich die Epigenomeditierung als eine vollkommen neue Perspektive epigenetischer Therapie entwickelt. Epigenomeditierung umschreibt biotechnologische Verfahren, in denen epigenetisch wirkende Enzyme zielgerichtet an bestimmte Gene herangeführt werden, um so eine *genspezifische epigenetische Umprogrammierung* zu induzieren, wodurch genomweite Nebenwirkungen entfallen. Einige Versuche weisen darauf hin, dass man mit solchen Verfahren durchaus nachhaltige epigenetische Umprogrammierungen und Funktionsveränderungen in den Zellen erwirken kann. Für

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

die Epigenomeditierung nutzt man modifizierte Verfahren, die sich der CRISPR/Cas9-Genschere[21] (siehe Fehse et al., Kap. 9) bedienen. Die modifizierenden Enzyme werden direkt an das enzymatisch inaktive dCas9 gekoppelt und dieser Komplex mithilfe einer CRISPR-Guide-RNA gezielt an bestimmte Orte gebracht. In unmittelbarer Nachbarschaft der durch die Guide-RNA definierten Zielstelle kommt es dann zu Modifikationsveränderungen, die abhängig vom eingesetzten Enzym ein Löschen, ein neues Setzen oder auch ein Lesen epigenetischer Modifikationen zur Folge hat.

Die Epigenomeditierung bietet mit dieser flexiblen Anwendung eine breite Palette von Anwendungsmöglichkeiten. Diese reicht von funktionellen Analysen regulatorischer Abschnitte im Genom bis hin zu zellgerichteten, gentherapeutischen Ansätzen, um Zellfunktionen zu verbessern oder kranke Zellen umzuprogrammieren. Im Gegensatz zur Genomeditierung sind die Gefahren von Off-Target-Effekten[22] bei der Epigenomeditierung zu vernachlässigen (Ansari et al., 2021). Eine Reihe von Versuchen zeigen, dass epigenetische Editierung zu nachhaltigen lokalen epigenetischen Veränderungen führt und damit als Ansatz zu einer Umprogrammierung von Zellen angewandt werden kann. Mithilfe der Epigenomeditierung könnten z. B. dem Körper entnommene Zellen in vitro epigenetisch auf ihre ursprüngliche Funktionalität reprogrammiert werden. Diese epigenetische Reprogrammierung autologer Zellen ist vor allem im Bereich von Immunzellen denkbar, um hier z. B. die Reservoirs funktioneller bzw. responsiver Immunzellen wiederherzustellen (Singh et al., 2019).

3.4 Epigenetik und Nachhaltigkeit epigenetischer Veränderungen

3.4.1 Epigenetik und Anpassung

Epigenetische Steuerung ist nicht nur als ein Aus- oder Anschalten von Genen zu betrachten, sondern als ein Mechanismus oberhalb der Gene, der eine begrenzte Modulierbarkeit genetischer Information ermöglicht. Epigenetische Modifikationen bestimmen quasi den Nutzungsrahmen der genetischen Information. Epigenetische

21 Das System der CRISPR/Cas9-Genschere ist eine gentechnische Methode, die es ermöglicht, selektive Veränderungen an der DNA vorzunehmen. Mithilfe einer sog. Guide-RNA, welche den zu verändernden Genabschnitt erkennt, wird das Protein Cas9 präzise zur gewünschten Zielsequenz gebracht und kann dort die DNA schneiden. Im Zusammenspiel mit zelleigenen Reparatursystemen können auf diese Weise bestimmte DNA-Abschnitte bzw. Gene gezielt entfernt, verändert oder hinzugefügt werden.

22 Ungewollte Veränderungen der DNA an anderen Stellen im Genom, die nicht den Zielregionen entsprechen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Mechanismen sind daher aus dem Blickwinkel einer quantitativen Biologie zu betrachten und leisten einen Beitrag zur Anpassung des Genoms an die Umwelt.

Für die Mehrzahl der Gene in unserem Genom ist der epigenetische Anpassungsrahmen allerdings sehr begrenzt. Wie bereits oben erläutert, dienen epigenetische Prozesse primär der Steuerung von Genen im Verlauf der Entwicklung und der Ausbildung der Zellidentität. Epigenetisch gesteuerte Entwicklungs- und Determinationsprozesse von Zellen sind ursächlich genetisch bestimmt und daher nur begrenzt responsiv in Bezug auf Veränderungen. Im Verlauf des Lebens und des Alterns kommt es jedoch zu feststellbaren Veränderungen und begrenzten epigenetischen Anpassungen in Genprogrammen. Der Anpassungsrahmen scheint von Organismus zu Organismus unterschiedlich zu sein. Standortgebundene Organismen wie Pflanzen haben eine breitere Palette epigenetischer Anpassungsstrategien entwickelt und können diese zudem in begrenztem Ausmaß vererben.

Im Menschen sind die Anpassungsrahmen enger gesteckt und die epigenetische Anpassungsfähigkeit vermutlich stärker an die individuelle genetische Ausstattung gekoppelt. Es gibt jedoch eine Reihe von Studien und Hinweisen, die zeigen, dass traumatische psychische Ereignisse, Drogensucht und andere starke externe Reize bleibende epigenetische Signaturen im Genom hinterlassen (Hamilton/Nestler, 2019).

3.4.2 Epigenetische transgenerationelle Vererbung

Ein Grundcharakteristikum der Epigenetik ist ihre Vererbbarkeit, d. h. eine über Zellteilungen stabile Weitergabe epigenetischer Markierungen auf Tochterchromosomen. Sowohl Histon-Modifikationen als auch DNA-Methylierungsmuster bleiben so über Mitosen (Zellteilungen) hinweg in dem sich entwickelnden Organismus stabil erhalten. Eine Vererbung von Modifikationen der Eltern auf die Kinder, d. h. über die Keimbahn und die haploiden Keimzellen, ist möglich, aber nicht für alle Organismen zweifelsfrei nachgewiesen (zu epigenetischer Vererbung siehe Jawaid/Mansuy, Kap. 12, und Alex/Winkler, Kap. 13). In viel zitierten Beispielen der Grundlagenforschung sind solche epigenetischen Vererbungsereignisse in Säugern (Mausmodell) und dem Menschen zumeist an lokale genetische Veränderungen gekoppelt (Horsthemke, 2018). Trotzdem werden solche Beispiele immer wieder bemüht, um neue Konzepte der Vererbbarkeit epigenetischer Umweltanpassung über Generationen hinweg zu entwickeln. Die meisten dieser neolamarckistischen Szenarien adaptiver „Epimutationen“ haben bei genauerem Hinsehen jedoch oft nur eine sehr dünne Datenbasis.

Im Menschen gibt es bislang keine klaren Beweise für regulär vererbte epigenetische Effekte durch die Keimbahn (Horsthemke, 2018). Viele Beobachtungen und Berichte

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

transgenerationaler Effekte beruhen auf epigenetischen Interpretationen empirischer Erhebungen (z. B. Krankheitsstatistiken). Zudem ist die molekulare Basis einer transgenerationellen Vererbbarkeit im Menschen (anders als bei Pflanzen) sehr unklar. Gegen eine einfache Vererbung epigenetischer Modifikationen über die Keimbahn spricht die Tatsache, dass eine extensive epigenetische Reprogrammierung sowohl in den Keimzellen als auch nach der Befruchtung in der frühen Embryonalentwicklung stattfindet. Fehler im epigenetischen Programm werden so sehr systematisch gelöscht. Die im Tiermodell beobachtete ernährungsbedingte Vererbung einer epigenetischen Markierung im „viable yellow"-Gen von Agouti-Mäusen[23] zeigen bei genauer Betrachtung, dass epigenetische Programme hier eng an eine genetische Mutation und den genetischen Hintergrund der Tiere gekoppelt sind (Whitelaw/Whitelaw, 2006; Horsthemke, 2018).

Gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, dass eine frühe Prägung der (ererbten) elterlichen Genome durch Faktoren des maternalen Eizytoplasmas einen langfristigen Einfluss auf die individuelle epigenetische Ausprägung von Genen haben kann. Die Präsenz kleiner ncRNAs oder bestimmter regulatorischer Proteine, die über das Eizellplasma mit den elterlichen Chromosomen in Kontakt treten, könnten so durchaus einen nachhaltigen Einfluss auf die Genregulation ausüben. Ein jüngstes Beispiel aus der Immunologie deutet an, dass es bei Mäusen zu einer transgenerationalen, vermutlich epigenetisch gesteuerten Übertragung einer „trainierten" (d. h. erworbenen) Immunitätsantwort und damit einer erhöhten Resistenz (Abwehr) gegen bakterielle Infektionen kommen kann (Katzmarski, im Druck).

In Pflanzen sind die Hinweise auf eine transgenerationelle epigenetische Vererbung häufiger zu beobachten. In Pflanzen kommt es im Gegensatz zu Säugern (z. B. Menschen) zu keiner vollständigen Löschung epigenetischer Modifikationen in den Keimzellen. Eine epigenetische Vererbung von Anpassungen an veränderte Umweltbedingungen kann in einigen Nutzpflanzen über Generationen hinweg erfolgen und wird zunehmend in der Züchtungsforschung berücksichtigt. Ein prägnantes Beispiel für eine spontan entstandene und vererbte epigenetische Modifikation, die über viele Generationen hinweg erhalten geblieben ist, ist die bereits vor über 250 Jahren von Carl von Linné und Goethe beschriebene epigenetische Blütenmutante „Peloria" des Löwenmäulchens (Cubas et al., 1999).

23 Agouti-Mäuse tragen eine spezielle Variante namens „agouti viable yellow" (a^{vy}) eines die Fellfarbe bestimmenden Gens. Je stärker dieses Gen methyliert ist, desto dunkler ist die Fellfarbe – und desto gesünder ist die Maus. Eine Supplementierung der Ernährung der Mütter mit methylierenden Molekülen wie Methionin, Folsäure und Zink führt zu stärker methylierten a^{vy}-Genen der Nachkommen sogar bis in die Enkelgeneration. Dieses Experiment wird oft als Beispiel für den epigenetisch vermittelten Einfluss des Lebensstils auf die Gesundheit der nächsten Generation(en) herangezogen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

3.5 Perspektiven epigenetischer Forschung

Die Epigenetik und epigenetische Technologien haben auf multiplen Ebenen Einzug in die Biologie, die Biomedizin und die Rote und Grüne Biotechnologie gefunden. Epigenetische Prozesse spielen eine zentrale Rolle für die Gensteuerung und damit für die differenzielle Funktionssteuerung des Genoms in vielzelligen Organismen. Genomweite epigenetische Daten, die mittlerweile routinemäßig erstellt werden können, bieten eine neue funktionelle Einordnung zur Steuerung und Fehlsteuerung zellulärer Prozesse. Sie leisten einen wichtigen Beitrag für die molekulare Diagnostik und eröffnen zuvor unbekannte Wege für Therapien. Die Epigenomeditierung ist ein äußerst spannendes neues Forschungsfeld der Epigenetik. Gleiches gilt auch für die Einzelzellepigenomik.

Epigenetische Anpassungsprozesse können im Menschen zu nachhaltigen physiologischen Veränderungen beitragen. In der Gesundheitsprävention, der Psychologie und den Sozialwissenschaften werden epigenetische Mechanismen bereits heute als persönlichkeitsbeeinflussende Faktoren diskutiert. Der Diskurs beruht allerdings leider immer noch auf sehr wenigen Beispielen und Daten. Die Argumentationsketten, die auf Daten der empirischen Studien wie der „Dutch Hunger Winter"-Studie oder der Överkalix-Studie beruhen, sind noch immer nicht durch weitere fundierte Studien belegt. Auch entsprechen die in vielen Studien angewandten epigenetischen Methoden nicht den notwendigen kontrollierten Standards und Daten werden oft sehr gewagt interpretiert.

Generell ist im Umgang mit epigenetischen Daten und ihrer Interpretation sehr umsichtig vorzugehen. Es gibt klare Hinweise, dass epigenetische Daten Informationen zum Lebensstil des Menschen, sein biologisches Alter und bestimmte Erkrankungen widerspiegeln. Epigenomische Daten sollten daher mit Sorgfalt interpretiert und bewertet werden, um Stigmatisierungen zu vermeiden.

In Zukunft sollte der Epigenetik und epigenetischen Konzepten ein größerer Stellenwert im aktuellen (natur-)philosophischen und gesellschaftswissenschaftlichen Diskurs zu humanbiologischen Fragen eingeräumt werden. Es ist dabei wichtig, einen starken Fokus auf die Vermittlung der Grundlagen epigenetischer Konzepte und der aus ihnen abgeleiteten Theorien zu legen.

3.6 Literaturverzeichnis

Ansari, I et al. (2021): CRISPR/Cas mediated epigenome editing for cancer therapy. In: Semin Cancer Biol. S1044-579X(20): 30278-9. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.12.018.

Arand, J. et al. (2015): Selective impairment of methylation maintenance is the major cause of DNA methylation reprogramming in the early embryo. In: Epigenetics Chromatin 8(1): 1.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Azad, N. et al. (2013): The future of epigenetic therapy in solid tumours – lessons from the past. In: Nat Rev ClinOncol 10(5): 256–266.

Baulcombe, D. (2004): RNA silencing in plants. In: Nature 431(7006): 356–363.
Bernstein, B. E. et al. (2006): A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. In: Cell 125(2): 315–326.
Bernstein, B. E. et al. (2010): The NIH roadmap epigenomics mapping consortium. In: Nature Biotechnology 28: 1045–1048.
Birney, E. et al. (2016): Epigenome-wide association studies and the interpretation of disease-omics. In: Plos Genetics 12(6): e1006105. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006105.

Chi, A. S./Bernstein, B. E. (2009): Developmental biology. Pluripotent chromatin state. In: Science 323(5911): 220–221.
Clerc, P./Avner, P. (2006): Random X-chromosome inactivation. Skewing lessons for mice and men. In: CurrOpin Genet Dev 16(3): 246–253.
Corpet, A./Almouzni, G. (2009): Making copies of chromatin. The challenge of nucleosomal organization and epigenetic information. In: Trends Cell Biol 19(1): 29–34.
Cubas, P. et al. (1999): An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry. In: Nature 401(6749): 157–161.

ENCODE Project Consortium et al. (2012): An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. In: Nature 489(7414): 57–74.

Ficz, G. et al. (2013): FGF signaling inhibition in ESCs drives rapid genome-wide demethylation to the epigenetic ground state of pluripotency. In: Cell Stem Cell 13(3): 351–359.

Gasparoni, G. et al. (2018): DNA methylation analysis on purified neurons and glia dissects age and Alzheimer's disease-specific changes in the human cortex. In: Epigenetics Chromatin 11(1): 41. DOI: 10.1186/s13072-018-0211-3.
Gehring, M. et al. (2009): DNA demethylation by DNA repair. In: Trends Genet 25(2): 82–90.

Habibi, E. et al. (2013): Whole-genome bisulfite sequencing of two distinct interconvertible DNA methylomes of mouse embryonic stem cells. In: Cell Stem Cell 13(3): 360–369.
Hamilton, P.J./Nestler, E. J. (2019): Epigenetics and addiction. In: Curr Opin Neurobiol. 59: 128–136 DOI: 10.1016/j.conb.2019.05.005.
Heard, E./Martienssen, R. A. (2014): Transgenerational epigeneticinheritance: myths and mechanisms. In: Cell 157(1): 95–109.
Henderson, I. R./Jacobsen, S. E. (2007): Epigenetic inheritance in plants. In: Nature 447(7143): 418–424.
Hirsch, S. et al. (2012): Epigenetic variation, inheritance, and selection in plant populations. In: Cold Spring Harb Symp Quant Biol 77: 97–104.
Holoch, D./Moazed, D. (2016): RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. In: Nat Rev Genet. 16(2): 71–84. DOI: 10.1038/nrg3863.
Horsthemke, B. (2018): A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. In: Nat Commun. 9(1): 2973. DOI: 10.1038/s41467-018-05445- 5.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Horvath, S. (2013): DNA methylation age of human tissues and cell types. In: Genome Biology 14. DOI: 10.1186/gb-2013-14-10-r115.

Jones, P. A. et al. (2019): Epigenetic therapy in immune-oncology. In. Nat Rev Cancer 19(3): 151–161. DOI: 10.1038/s41568-019-0109-9.

Karnik, R./Meissner, A. (2013): Browsing (epi)genomes: a guide to data resources and epigenome browsers for stem cell researchers. In: Cell Stem Cell 13(1): 14–21.

Katzmarski, N. (im Druck): Transmission of trained immunity and heterologous resistance to infections across generations. In: Nat Immunol.

Knippers, R./Nordheim, A. (2015): Molekulare Genetik. 10 Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart.

Kouzarides, T. (2007): Chromatin modifications and their function. In: Cell 128(4): 693–705.

Kubicek, S. et al. (2006): The role of histone modifications in epigenetic transitions during normal and perturbed development. In: Ernst Schering Res Found Workshop (57): 1–27.

Lewin, B. (1998): The mystique of epigenetics. In: Cell 93(3): 301–303.

Li, X et al. (2016): Epitranscriptome sequencing technologies: Decoding RNA modifications. In: Nat Methods 14(1): 23–31. DOI: 10.1038/nmeth.4110.

Lyko, F. et al. (2010): The honey bee epigenomes: Differential methylation of brain DNA in queens and workers. In: PloS Biology 9(1). DOI: 10.1371/journal.pbio.1000506.

Maleszka, R. (2008): Epigenetic integration of environmental and genomic signals in honey bees. The critical interplay of nutritional, brain and reproductive networks. In: Epigenetics 3(4): 188–192.

Miao, Z. et al. (2015): Altering 5-hydroxymethylcytosine modification impacts ischemic brain injury. In: Hum Mol Genetics 24(20): 5855–5866. DOI: 10.1093/hmg/ddv307.

Mikkelsen, T. S. et al. (2007): Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. In: Nature 448(7153): 553–560.

Roadmap Epigenomics Consortium et al. (2015): Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. In: Nature 518: 317–330.

Scherer, M. et al. (2021): Identification of tissue-specific and common methylation quantitative trait loci in healthy individuals using MAGAR. In: Epigenetics Chromatin 14(1): 44. DOI: 10.1186/s13072-021-00415-6.

Seisenberger, S. et al. (2013): Conceptual links between DNA methylation reprogramming in the early embryo and primordial germ cells. In: CurrOpin Cell Biol 25(3): 281–288.

Singh, D. D. et al. (2019): CRISPR/Cas9 guided genome and epigenome engineering and its therapeutic applications in immune mediated diseases. In: Semin Cell Dev Biol. 96: 32–43. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.05.007.

Souren, N. Y. et al. (2019): DNA methylation signatures of monozygotic twins clinically discordant for multiple sclerosis. In: Nat Commun 10: 2094.

Statello, L. et al. (2021): Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. In: Nature Reviews Molecular Cell Biology 22: 96–118.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Stunnenberg, H et al., (2016): The International Human Epigenome Consortium: A blueprint for scientific collaboration and discovery. In: Cell 167(5): 1145–1149. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.007.

Varga-Weisz, P. D./Becker, P. B. (2006): Regulation of higher-order chromatin structures by nucleosome-remodelling factors. In: Curr Opin Genet Dev 16(2): 151–156.

Walter, J/Schickl, H. (2019): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin – Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin.

Wang, Y. et al. (2006): Functional CpG methylation system in a social insect. In: Science 314(5799): 645–647.

Weisenberger, D. J. (2014): Characterizing DNA methylation alterations from The Cancer Genome Atlas. In: J Clin Invest 124(1): 17–23.

Whitcomb, S. J. et al. (2007): Polycomb Group proteins. An evolutionary perspective. In: Trends Genet 23(10): 494–502.

Whitelaw, N. C./Whitelaw, E. (2006): How lifetimes shape epigenotype within and across generations. In: Hum Mol Genet 15(2): R131–R137.

Wiener, D./Schwartz, S. (2021): The epitranscriptome beyond m(6)A. In: Nat Rev Genet. 22(2): 119–131. DOI: 10.1038/s41576-020-00295-8.

Wossidlo, M. et al. (2011): 5-Hydroxymethylcytosine in the mammalian zygote is linked with epigenetic reprogramming. In: Nat Commun 2: 241.

Youngson, N. A./Whitelaw, E. (2008): Transgenerational epigenetic effects. In: Annu Rev Genomics Hum Genet 9: 233–257.

Zheng, X. et al. (2008): ROS3 is an RNA-binding protein required for DNA demethylation in Arabidopsis. In: Nature 455(7217): 1259–1262.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Stefan Mundlos

4. Themenbereich genetische Diagnostik: Das humane Genom in der medizinischen Diagnostik

4.1 Das Humangenomprojekt – ein grundlegender Durchbruch in der Biologie des Menschen

Vor 20 Jahren wurden die ersten Referenzsequenzen[1] des humanen Genoms öffentlich präsentiert. Damit war der Anspruch verbunden, dass nun das menschliche Genom entschlüsselt sei. Es dauerte weitere Monate bis die internationalen Arbeitsgruppen ihre Ergebnisse in den angesehenen Fachzeitschriften *Nature* (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001) und *Science* (Venter et al., 2001) veröffentlichten.[2] Die Kosten des Humangenomprojekts waren enorm. Sie wurden insgesamt mit ca. einer Milliarde US$ veranschlagt. Das Projekt war mit großem internationalen Aufwand durchgeführt worden und involvierte multiple Konsortien weltweit. Das Humangenomprojekt wurde aber auch auf politischer Ebene als *der* große Durchbruch der Biologie gefeiert. So präsentierte Präsident Bill Clinton den ersten Arbeitsentwurf der Sequenz des humanen Genoms in einer Pressekonferenz zusammen mit namhaften amerikanischen Wissenschaftlern, darunter auch Francis Collins, Leiter des Humangenomprojekts, und Craig Venter, Präsident von Celera, mit den folgenden Worten: „[das Humangenom ist] die schönste Karte der Geschichte des Menschen, [...] die Sprache, in

1 Als Sequenzen bezeichnet man die Abfolge der ca. drei Milliarden Basenpaare auf den Chromosomen der menschlichen DNA. Die 2001 präsentierten Genomsequenzen des Menschen wurden als Referenzsequenzen bezeichnet, da diese nun als Vergleichssequenzen für die Entschlüsselung weiterer menschlicher Genome dienen konnten.

2 Es gab zwei verschiedene Konsortien: Das 1990 gegründete Internationale Humangenomprojekt, ein Zusammenschluss öffentlicher Forschungsgruppen vieler Länder, und eine privatwirtschaftliche Initiative der Firma Celera um den Forscher Craig Venter. Letzterer arbeitete mit einer anderen Methodik, aber in Kenntnis der Fortschritte des öffentlichen Humangenomprojekts. Beide präsentierten ihre Ergebnisse gemeinsam der Öffentlichkeit, publizierten dann aber separat.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der Gott das Leben erschaffen hat“ (Bill Clinton, 2000; Übersetzung des Autors).[3] Allerdings entsprach diese erste Arbeitsversion des humanen Genoms mit im Schnitt einem Sequenzierfehler alle 1.000 Basen und noch rund 150.000 Lücken nur zu knapp 30 % der ersten finalen Version vom 14. April 2003.[4] Diese Sequenz und die im Laufe der Jahre immer weiter verbesserten Versionen entsprechen dem heute verwendeten Referenzgenom. Wobei es inzwischen mehrere unterschiedliche Referenzgenome von Menschen aus verschiedenen Regionen gibt,[5] was Rückschlüsse auf zwischenmenschliche Variationen erlaubt.

Der Anspruch und das mit diesen Daten in Verbindung gebrachte Versprechen waren groß. Die Kenntnis des menschlichen Genoms sollte zu einem Paradigmenwechsel in der Medizin führen und diese in eine nächste Phase der Personalisierung, Prävention und akkuraten Vorhersage bringen (Collins/McKusick, 2001). Für die meisten Patienten haben sich diese Versprechungen bislang nicht materialisiert. Dies trifft insbesondere auf häufige Erkrankungen wie Diabetes oder koronare Herzerkrankungen zu, bei der die genomischen Daten zwar einen Erkenntnisgewinn, nicht aber den erwünschten Durchbruch in Therapie und Prävention gebracht haben. Ganz anders sieht es bei seltenen Erkrankungen mit Mendelscher Vererbung aus – also solche, die von Mutationen in einzelnen Genen hervorgerufen werden – wie erbliche Krebsformen und genetisch bedingte Entwicklungsstörungen bei Kindern. Hier hat das Wissen über die humane Genomsequenz für diese Patienten sowohl in Hinblick auf die Diagnostik wie auch auf zukünftige Therapien zu einem wahren Durchbruch und zu einer Flut an Informationen geführt. Gleiches gilt für die Anwendung der Genomsequenzierung auf Tumoren. Hier haben die Sequenzierung und Analyse von Krebs verursachenden Muta-

3 Zitat von einer Pressekonferenz Bill Clintons im Weißen Haus am 26. Juni 2000 mit der Präsentation einer Arbeitsfassung der ersten Referenzsequenz des menschlichen Genoms: Clinton bezeichnete die Entschlüsselung des Genoms im Original als „the most important, most wondrous map ever produced by humankind [...]. Today, we are learning the language in which God created life“ und verglich sie mit der Mondlandung. Am 12. Februar 2001 wurden die beiden Referenzsequenzen dann offiziell präsentiert und kurz darauf publiziert. Siehe unter: https://www.genome.gov/about-nhgri/Director/genomics-landscape/Feb-12-2021-twenty-year-anniversary-of-draft-human-genome-sequence-publications#twenty-year [09.03.2021]; sowie unter: https://www.genome.gov/human-genome-project/Timeline-of-Events [09.03.2021].

4 Siehe unter: https://www.genome.gov/25520492/online-education-kit-2003-human-genome-project-completed [17.03.2021].

5 Im Februar 2021 wurden 64 verschiedene Referenzgenome von 32 Menschen aus verschiedenen Regionen publiziert. Die Zahl der Referenzgenome ist doppelt so hoch wie die der Menschen, weil jeder Mensch Träger von zwei Sätzen des Humangenoms ist, von der Mutter und vom Vater. Siehe unter: https://science.sciencemag.org/content/early/2021/02/24/science.abf7117?versioned=true [09.03.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

tionen ganz entscheidend zu einem Wechsel in der Therapie hin zu einer personalisierten Versorgung geführt. Es steht außer Frage, dass diese Entwicklung erst am Anfang steht und sich der Erkenntnisgewinn und daraus folgende direkte Anwendungen in der Medizin weiter beschleunigen werden (vgl. Shendure et al., 2019).

Die ersten Analysen des humanen Genoms brachten jedoch auch manche Überraschung mit sich. So war das menschliche Genom überraschend klein, war es doch mit ca. 3,4 Milliarden Basenpaaren nur unwesentlich größer als das Genom z. B. der Maus. Noch überraschender war allerdings, dass sich nur ca. 20.000 Gene im Genom finden ließen, definiert als solche Sequenzen, die in ein Protein übersetzt werden. Diese Zahl war nur unwesentlich größer oder sogar gleich zu der Zahl der Gene, die in vermeintlich einfachen Organismen wie der Fruchtfliege (14.000) oder dem Fadenwurm, C. elegans, (20.000) gefunden wurden. Zudem machte der Anteil der kodierenden Gene nur ca. 1,5 % des ganzen Genoms aus. Zuvor war man davon ausgegangen, dass die Gene alle wichtigen Informationen enthalten. Warum machten sie also nur einen so kleinen Prozentsatz des Genoms aus? Diese Frage beschäftigt Wissenschaftler bis heute, ihre Erforschung ist eine der zentralen Herausforderungen der neuen Genomik (siehe Rheinberger/Müller-Wille, Kap. 11, zum Verständnis und der Rolle von Genen in Gegenwart und Vergangenheit).

4.2 Technologischer Fortschritt in der Genomanalyse

Bevor die humane Genomsequenz bekannt wurde, mussten grundlegende Informationen über die Sequenz und die genomische Lokalisation von einem Gen bzw. einer Mutation durch aufwendige Prozesse der Klonierung gewonnen werden. Die in den 1990er Jahren entwickelte Methode des „positional mapping“[6] machte es einfacher, Gene, die Krankheiten verursachen, zu identifizieren. Hierbei wurde die DNA von mehreren Familienmitgliedern mit derselben Krankheit verglichen, um eine ungefähre chromosomale Position der Mutation herauszufinden. Die anschließende Suche involvierte das Klonieren von kurzen chromosomalen Fragmenten mit Enzymen, die dann in Bakterien vermehrt wurden, um sie weiter analysieren zu können. Die hierfür angewandten Verfahren basierten im Wesentlichen auf der sogenannten Sanger-Sequenzierung, die weiter unten erläutert wird (siehe hierzu Abschnitt 4.2.2). Die Identifizierung von mutierten Abschnitten im Genom und deren Analyse war mit diesem Verfahren äußert aufwändig und ineffektiv. Da die hierfür notwendigen Technologien nur von wenigen

6 „Positional Mapping“ ist eine Methode zur Bestimmung des Ortes im Genom (auf dem Chromosom und in der Chromosomenregion), an dem ein zu untersuchendes Gen sich befinden muss.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Laboren durchgeführt werden konnten, waren die Ursachen der meisten Mendelschen Erkrankungen unbekannt. Entsprechend war eine Diagnose dieser seltenen Erkrankungen in den meisten Fällen nur klinisch möglich anhand von Symptomen oder bestimmten ausgeprägten Merkmalen und setzte eine große Expertise und Erfahrung seitens der beteiligten Ärzte und Wissenschaftler voraus. Die Diagnosestellung war daher oft dem Zufall überlassen, je nachdem, ob der Patient dem richtigen Experten vorgestellt wurde oder nicht. Über die Jahre hat sich die genetische Diagnostik immer weiter verfeinert, sodass wir mittlerweile in der Lage sind, verlässliche Diagnosen für eine große Anzahl von genetisch bedingten Erkrankungen stellen zu können. Dieser Fortschritt, der in der Medizin seinesgleichen sucht, wäre ohne das Humangenomprojekt und die Entwicklung von genomischen Analyseverfahren nicht denkbar (Claussnitzer et al., 2020). Im Folgenden werden die hierfür verwendeten Technologien und Methoden näher erläutert.

4.2.1 Die Anfänge der genomischen Diagnostik – Zytogenetik

Die erste genetische Diagnostik, die im Labor gestellt werden konnte, beruhte auf der Analyse von Chromosomen, gewonnen im Allgemeinen aus weißen Blutzellen (Lymphozyten). Mit dieser Technologie konnten schon ab den 1960ern Veränderungen insbesondere der Zahl der Chromosomen, wie z. B. bei Trisomie 21 – ein Down-Syndrom – festgestellt werden. Die Zytogenetik analysiert Chromosomen in einem kondensierten, d. h. verdichteten und in sich aufgerollten, Zustand, in dem sie sich abschnittsweise in ihrer Färbung unterscheiden, wenn man sie mit dafür geeigneten Farbstoffen färbt. Durch diese besondere Färbung entsteht ein im Mikroskop sichtbares Bandenmuster (Bänderung), das für jedes Chromosom spezifisch ist und somit die Zuordnung individueller Chromosomenabschnitte ermöglicht.

Durch die Analyse der Bänderung können sogenannte strukturelle Varianten des Genoms identifiziert werden. Hierzu gehören neben den numerischen Veränderungen ganzer Chromosomen der Austausch zwischen zwei Chromosomen (Translokation) und der Verlust von genetischem Material (Deletion), sowie der Zugewinn von genetischem Material (Duplikation/Verdoppelung oder Amplifikation/Vermehrung). Die Technik benötigt lebende Zellen, aus denen die Chromosomen gewonnen werden, die dann mikroskopisch untersucht werden. Dadurch ist die Methode relativ arbeitsintensiv und kann schlecht automatisiert werden. Zudem ermöglicht sie keine Analyse auf molekularer Sequenzebene, da sie eine mikroskopiebasierte Technologie ist. Auf der anderen Seite ermöglicht die Zytogenetik eine Analyse auf zellulärer Ebene, sodass hiermit auch Veränderungen erfasst werden können, die nur in einem Teil der Zellen vorliegen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

(wenn es sich bei dem Organismus um ein Mosaik aus genetisch verschiedenen Zelltypen handelt). Die Zytogenetik war bis in die 90er Jahre die einzige diagnostische Methode, die der Humangenetik zur Verfügung stand. Heute ist die Zytogenetik immer noch Teil der diagnostischen Routine, insbesondere zur Detektion von chromosomalen Veränderungen, aber ihre Bedeutung hat durch die Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren abgenommen.

4.2.2 Die Identifikation von Sequenzvarianten mittels Sanger-Sequenzierung

Während sich mit der Zytogenetik ganze Chromosomen visuell darstellen lassen, wird die Sequenzierung genutzt, um einzelne Abschnitte des Genoms in ihrer Basenfolge zu analysieren. In der Didesoxymethode nach Sanger, auch Kettenabbruchmethode genannt, werden zunächst mit einer DNA-Polymerase[7] komplementäre DNA-Stränge, also Kopien der Einzelstränge, erzeugt. Für diese Reaktion werden aber neben normalen Nukleotiden auch Nukleotide verwendet, die zum Abbruch der Synthese führen. Dies führt zu Strängen unterschiedlicher Länge, die mit markierten Nukleotiden versehen sind, die dann ausgelesen werden können. Mit der Sanger-Methode wurde das komplette Humangenom erstellt. Mit zunehmender Identifikation von Krankheitsgenen und ihren Mutationen konnte die Sanger-Sequenzierung auch Einzug in die Diagnostik halten. Allerdings ist eine Analyse mittels Sanger nur bei relativ kleinen DNA-Abschnitten von ca. 400–800 Basenpaaren der DNA (bp) möglich. Zudem muss der Analyse eine Vervielfältigung des entsprechenden Abschnitts aus dem Genom mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vorausgehen, da der zu untersuchende Abschnitt in ausreichender Menge und rein vorliegen muss. Mit der Kenntnis von Mutationen und Krankheitsgenen ermöglichte die Sanger-Sequenzierung eine völlig neue Qualität in der genetischen Diagnostik, indem eine klinische Verdachtsdiagnose mittels Analyse der entsprechenden Gene verifiziert werden konnte. Mithilfe dieser Technologie konnten immer mehr Erkrankungen diagnostiziert werden, da im Laufe der Jahre immer mehr Krankheitsgene identifiziert wurden. Die Technologie kam aber auch rasch an ihre Grenzen, da die Analyse großer Gene oder einer großen Anzahl von Genen nur

7 Eine DNA-Polymerase ist ein Enzym, welches DNA synthetisieren kann. Bei der hier beschriebenen Kettenabbruchmethode werden die beiden komplementären DNA-Stränge getrennt und für die Neusynthese des nun fehlenden zweiten Stranges werden nicht nur die normalen Bausteine der DNA (Nukleotide) zugegeben und von der DNA-Polymerase eingebaut, sondern auch besonders veränderte Nukleotide, die zum Abbruch der Synthese führen. So entstehen verschieden lange DNA-Fragmente, die man in einem Gel auftrennen kann. Durch die radioaktive Markierung der entstehenden Schnipsel entsteht auf einem Röntgenfilm ein Bandenmuster. Daraus kann auf die Sequenz zurückgeschlossen werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

mit immensem Aufwand möglich ist. Ein Screening auf Mutationen in vielen Genen ist daher mit der Sanger-Sequenzierung nur bedingt möglich. Dies stellt ein besonderes Problem dar, wenn das klinische Bild nicht ganz eindeutig ist und hierfür eine Reihe von Genen verantwortlich sein kann.

4.2.3 Array-CGH – genomweites Screening auf Veränderungen der Kopienzahl

Die komparative (vergleichende) Genom-Hybridisierung (CGH) misst quantitative Sequenzänderungen in einem Genom, indem zwei DNA-Proben bzgl. ihrer Kopienzahl miteinander verglichen werden. Hierbei findet eine kompetitive Hybridisierung[8] an eine Zielsequenz statt, die dann z. B. über Fluoreszenz-Farbstoffe ausgelesen werden kann. Die Array-CGH ermöglicht die genomweite Suche nach sogenannten „copy number variants" (CNVs), das sind Strukturvarianten, die mit einem Verlust (Deletionen) oder Zugewinn (Duplikationen) von genetischem Material verbunden sind. Eine Detektion von balancierten Veränderungen, die keinen quantitativen Effekt haben, ist nicht möglich. Die Array-CGH ermöglicht je nach Auflösung auch die Detektion von relativ kleinen Varianten (> 50.000 bp), die zytogenetisch nicht detektierbar wären. Die Array-CGH ist somit ein ideales Werkzeug für das Screening von Genomen auf pathologische Veränderungen. So können z. B. mithilfe der Array-CGH in ca. 10–20 % der Fälle pathogene Veränderungen bei Patienten mit Entwicklungsstörungen gefunden werden (Vissers et al., 2005). Diese Methodik hat die genomische Analyse maßgeblich verändert, weil hiermit erstmals ein Screening des ganzen Genoms auf Veränderungen in hoher Auflösung vorgenommen werden konnte anstelle der Überprüfung eines vorherigen Verdachts. Die Methode hat in weiten Teilen die Zytogenetik abgelöst, da die Auflösung besser ist, das Verfahren sich automatisieren lässt und sich die Größe und Position der Veränderung und somit auch die Bruchpunkte[9] relativ genau bestimmen lassen. Die Array-CGH ist heute die Methode der Wahl zur Abklärung unklarer Fälle v. a. bei struktureller Veränderung der Chromosomen mit Veränderung der Kopienzahl.

8 Als Hybridisierung bezeichnet man in diesem Kontext die Anlagerung von synthetisch hergestellten DNA-Sonden (DNA-Abschnitten, die komplementär zu der zu untersuchenden DNA sind und eine detektierbare Markierung enthalten) an die zuvor durch Wärmezufuhr in ihre beiden Stränge aufgetrennte Ziel-DNA. Beim Abkühlen lagern sich die Basen der Stränge wieder aneinander an, wobei die Sonden im Wettbewerb mit dem zweiten Strang der DNA stehen, weshalb die Methode als kompetitiv bezeichnet wird. Es entstehen damit Hybride aus DNA-Sonde und Original-DNA. Die gebundenen Sonden können dann detektiert werden.

9 Bruchpunkte sind die Regionen auf den Chromosomen, an denen die detektierte Veränderung stattgefunden hat.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Die oben genannten Technologien führten nach der Veröffentlichung des Humangenoms zu einer Flut von Informationen über die Ursache von genetischen Erkrankungen. Während man zu Beginn der 90er Jahre vielleicht von einer Handvoll Erkrankungen mit genetischer Ursache wusste, führte das zunehmende Wissen über das humane Genom sowie die breite Anwendung der Sanger-Sequenzierung, Zytogenetik und Array-CGH zu der Identifikation von mehreren Tausend Krankheitsgenen. Der Einfluss dieser Entwicklung auf die Diagnose und Behandlung von Patienten mit seltenen Erkrankungen lässt sich kaum überschätzen. Erstmals war eine verlässliche Diagnosestellung im großen Maßstab möglich. Dies ermöglichte eine intensive Erforschung der Pathologie der jeweiligen Erkrankungen und die Entwicklung von Therapiestrategien. Während Letzteres ein langer Weg ist, ist die Möglichkeit einer Diagnosestellung mittels genetischer Techniken für das Patientenwohlbefinden von großer Bedeutung; ist sie doch die Voraussetzung dafür, mit der Krankheit leben zu können, eine Prognose über deren Verlauf zu haben und die Beschwerden einordnen zu können.

Bei allem Fortschritt, der bis zu diesem Punkt erreicht war, war doch der eigentliche Gamechanger die Entwicklung der neuen Sequenziermethoden, des sogenannten Next-Generation-Sequencing (NGS), da sich mit dieser Methode ganze Genome und nicht nur einzelne Gene analysieren lassen (Shendure et al., 2017). Dies ermöglichte die Identifikation potenziell krankheitsverursachender Varianten im ganzen Genom mit einer bisher nicht dagewesenen Effizienz und Geschwindigkeit (Chong et al., 2015). Entsprechend hatte die Entwicklung dieser Methode auch den größten Einfluss auf die Diagnostik von genetischen Erkrankungen (Ng et al., 2010). So konnte die Zahl der Mendelschen Erkrankungen mit einem bekannten genetischen Defekt von 1.257 im Jahre 2001 auf 6.009 (OMIM Datenbank)[10] zum jetzigen Zeitpunkt (Stand März 2021) erhöht werden. Die Datenbank enthält weitere ca. 3.200 Einträge von Krankheiten mit bisher unbekannter Ursache. Mithilfe der neuen Technologien des NGS können Patienten nun rasch einer Diagnose zugeführt werden und die Diagnostik erhalten, die sie dringend benötigen. Diese Form der Diagnostik ermöglicht auch ein personalisiertes Management und wird in Zukunft auf die jeweilige Mutation zugeschnittene personalisierte Therapien möglich machen. Dies ist z. B. jetzt schon bei der zystischen Fibrose möglich, bei der eine auf bestimmte Mutationen abgestimmte Therapie erfolgt.[11]

10 Siehe unter: www.OMIM.org [09.03.2021].

11 Siehe hierzu auch das Interview mit Hans Clevers zu Organoiden im gleichnamigen Themenband der IAG (Bartfeld, 2020: 65–76).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

4.3 Die neuen Sequenziermethoden – Eine Revolution in der genomischen Analyse und genetischen Diagnostik

4.3.1 Next-Generation-Sequencing

Die neuen Verfahren der Hochdurchsatzsequenzierung, auch Next-Generation-Sequencing (NGS) genannt, beruhen auf der parallelen Analyse von vielen Millionen DNA-Fragmenten zur selben Zeit (Goodwin et al., 2016). Die derzeit am häufigsten verwendete Methode der Firma Illumina nutzt klonal amplifizierte DNA-Fragmente, also abschnittsweise vervielfältigte DNA-Stücke, die auf einem Träger (sogenannten „flow cells") fest an diesen gebunden sind (immobilisiert). Dabei baut die Methode auf die Tatsache auf, dass die sich im DNA-Doppelstrang gegenüberliegenden Basen komplementär sind und aneinander binden,[12] sodass sich aus der Sequenz eines Stranges die Basenabfolge des anderen Stranges ergibt. Bei der Methode dient einer der beiden Stränge als Vorlage für die Synthese eines neuen Doppelstranges. An den DNA-Fragmenten erfolgt eine Strangsynthese mit Fluoreszenz markierten Nukleotiden, die von einer speziellen Kamera ausgelesen werden. Über die Fluoreszenz kann detektiert werden, welche Basen eingebaut wurden. So ergibt sich Nukleotid für Nukleotid eine Sequenz an jedem einzelnen DNA-Fragment, bis schließlich eine Sequenz von 50–120 bp erreicht wird. Dadurch, dass alle immobilisierten DNA-Fragmente parallel auf diese Art und Weise sequenziert werden, kann eine Analyse der kompletten ins Gerät gegebenen DNA vorgenommen werden. Hierdurch unterscheidet sich die Technologie grundsätzlich von der Sanger-Sequenzierung, bei der immer nur ein Fragment für sich alleine sequenziert werden kann. Jedoch ergibt sich hieraus auch ein Problem der Methodik, da die einzelnen sequenzierten DNA-Fragmente erst wieder ihren genomischen Abschnitten zugeordnet werden müssen. Dies erfolgt über entsprechende Computerprogramme, bei denen jede Sequenz auf ihre Position und Einzigartigkeit im Genom hin untersucht und dann an die entsprechende Stelle ausgerichtet wird. Die Algorithmen dieser Programme ermöglichen es, auch relativ kurze DNA-Sequenzen, wie sie bei dieser Methode produziert werden (um die 100 bp), sicher im Genom zu verorten, außer es handelt sich um repetitive Sequenzen, die mehrfach vorkommen. Dadurch, dass mit dieser Technologie Sequenzabschnitte in großer Menge produziert werden, ist es auch möglich, eine sehr präzise Quantifizierung der eingesetzten DNA zu erlangen, indem die Abdeckung („coverage") für den jeweiligen Abschnitt des Genoms quantifiziert wird. Diese Metho-

12 Die Basen bilden dabei Paare. Dabei paart sich A (Adenin) mit T (Thymin) und C (Cytosin) mit G (Guanin).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

dik wird z. B. eingesetzt, um die verschiedenen RNAs[13] in einer Zelle zu quantifizieren. Hierbei wird die gesamte RNA in DNA überschrieben und dann sequenziert. Die produzierten Sequenzen werden auf das Genom kartiert und über die Anzahl der einzelnen Reads (Ablesungen) wird eine Quantifizierung der Genexpression vorgenommen.

Ein Nachteil der Methodik ist jedoch, dass die Gesamtheit der DNA, die in das Gerät gegeben wird, parallel sequenziert wird. Wenn also nur bestimmte Teile des Genoms analysiert werden sollen, bedarf es einer weiteren Technik der Anreicherung. Dies wurde erfolgreich mit dem sogenannten Capture-Verfahren erreicht.

4.3.2 Exon- und Panelsequenzierung mittels Capture-Verfahren

Um nur bestimmte Teile des Genoms mittels NGS sequenzieren zu können, muss eine Anreicherung der gewünschten Sequenzen erfolgen. Dies kann zum einen durch die amplikonbasierte Technologie erfolgen. Hierbei werden bestimmte Zielsequenzen, z. B. die Exons, also die kodierenden Abschnitte mehrerer Gene, parallel in einem speziellen PCR-Verfahren vervielfältigt (amplifiziert). Diese PCR-Produkte werden dann im NGS-Verfahren sequenziert und anschließend wieder an die entsprechenden Abschnitte im Genom ausgerichtet. In diesem Verfahren werden also die zu untersuchenden Genabschnitte mittels PCR vervielfältigt und dann analysiert. Im Gegensatz hierzu beruht das Capture-Verfahren darauf, dass die zu untersuchenden Genomabschnitte durch komplementäre Bindung an Sonden angereichert und anschließend amplifiziert werden. Die hierfür verwendeten Sonden bestehen im Allgemeinen aus synthetisch hergestellten RNA-Molekülen, die an die Zielsequenz binden und dann über ein Magnetverfahren vom restlichen Genom getrennt werden können. Hierdurch ergibt sich eine starke Anreicherung der Zielsequenz, die dann mittels NGS sequenziert werden kann. Dadurch, dass die Sonden synthetisch hergestellt werden, lässt sich eine beliebige Zielsequenz anreichern und dann sequenzieren. Die so erreichte Flexibilität erlaubt es, die Zielsequenz an die jeweiligen diagnostischen Fragestellungen anzupassen.

So ist es möglich, eine größere Zahl an Krankheitsgenen zusammenzustellen, mit denen ganze Krankheitsgruppen in einem Test analysiert werden können. Dies ist z. B. relevant, wenn eine größere Zahl von Genen, die sich mit der Sanger-Sequenzierung nicht effektiv analysieren lassen, für eine Krankheit oder Krankheitsgruppe verantwortlich sein können. Als Beispiel zu nennen sind die ca. 60 derzeit bekannten Gene, die

13 RNAs sind wie DNA Ribonukleinsäuren und enthalten Erbinformationen. Sie entstehen beim Ablesen der DNA (Transkription). Im Gegensatz zur DNA sind sie einzelsträngig, instabiler, tragen einen anderen Zuckerbaustein und die Base Thymin (T) ist in Uracil (U) umgewandelt. Messenger RNAs (mRNA) sind Botenmoleküle, die zur Herstellung von Proteinen (Translation) genutzt werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

eine Kardiomyopathie (Herzmuskelerkrankung) auslösen können. Entsprechend sind auch andere sogenannte Gen-Panels[14] zusammengestellt worden, um Krankheitsgruppen wie Muskelerkrankungen, Lipid- und Stoffwechselstörungen, Hörstörungen etc. mit einem Test untersuchen zu können.

Alternativ lässt sich auch eine Anreicherung aller kodierenden Sequenzen, des sogenannten Exoms, mit dem Capture-Verfahren durchführen. Hierbei werden die Sonden auf alle Exons und deren flankierende Sequenzen gerichtet, sodass alle 20.000 Gene auf einmal angereichert, sequenziert und analysiert werden können. Das Verfahren der Exomsequenzierung hat sich als ein extrem effektives Werkzeug zur raschen Analyse des Genoms entwickelt. Mit diesem Verfahren wurden viele neue Gendefekte aufgedeckt, sodass eine umfassende Kartierung des Genoms in Bezug auf Krankheitsgene und Mutationen möglich war (Posey et al., 2019). Stammbaumbasierte genomische Studien und Analysen seltener Varianten in Familien mit v. a. genetischen Erkrankungen haben zur Aufklärung Hunderter neuer Krankheitsgene geführt. Eine Reihe von Mutationsmechanismen konnte in ihrer Bedeutung für die Pathogenese von seltenen Krankheiten untersucht werden. Hierzu gehören De-novo-Mutationsereignisse, somatische Variationen (Mosaike), die nicht-onkologischen Merkmalen zugrunde liegen, unvollständig penetrante Allele, Phänotypen mit hoher Locus-Heterogenität sowie oligogene Vererbung (Bamshad et al., 2011).[15] Durch diese Studien konnte die Entwicklung von bioinformatischen Werkzeugen und Analysemethoden sowie eine phänotypische funktionelle Zuordnung (Annotation) aller Varianten in menschlichen Genen vorangetrieben werden. Neben dem Informationsgewinn in Bezug auf Krankheiten haben diese Untersuchungen auch zu neuen, grundlegenden Erkenntnissen der Biologie unseres Genoms beigetragen. Die Forschung an seltenen Krankheiten hat somit ganz wesentlich die funktionelle Annotation des menschlichen Genoms vorangetrieben und bildet die Grundlage für zukünftige Präzisionsmedizin.

Zusätzlich wird dieses Verfahren auch in der Diagnostik von Erkrankungen eingesetzt, bei denen keine eindeutige klinische Diagnose zu stellen ist. Abhängig von der

14 Ein Gen-Panel umfasst mehrere Sets von klinisch relevanten Genen für ein bestimmtes Krankheitsbild, die parallel analysiert werden können.

15 De-novo-Mutationsereignisse sind neu auftretende Mutationen in Eizellen, Samenzellen oder im frühen Embryo. Somatische Mutationen sind Veränderungen im Genom von Körperzellen zu einem späteren Zeitpunkt. Sie sind daher nicht in allen Zellen vorhanden. So können z. B. Mosaike entstehen. Unvollständig penetrante Mutationen sind solche, bei denen die beeinflussten Merkmale nicht in jedem Fall ausgeprägt werden, etwa weil Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle spielen. Phänotypen mit Locus-Heterogenität sind solche, bei denen Mutationen in einer Reihe verschiedener Gene einen ähnlichen oder identischen Phänotyp erzeugen. Oligogene Vererbung liegt vor, wenn mehrere Gene einen Phänotyp beeinflussen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Sequenziertiefe ist es möglich, mit hoher Sensitivität zuverlässig Varianten zu detektieren, je nach Methodik schon bei einer relativ geringen Mutationslast, also z. B. auch bei Mosaiken.

4.3.3 Variantenanalyse und Interpretation der Daten

Das Ergebnis jeder NGS-Sequenzierung ist eine große Menge von bis zu mehreren Millionen NGS-Sequenzabschnitten, den Reads. Für eine Exomsequenzierung („whole exome sequencing", WES) entspricht dies ca. 40–50 Millionen Reads in einer Länge von 70–120 bp. Die erste bioinformatische Herausforderung besteht darin, diese Reads auf die Referenzsequenz abzubilden. Dabei werden die Reads mit der Referenzsequenz verglichen, um die Lage der Sequenzen zu ermitteln. Dies geschieht mit Blick auf das gesamte Genom (globales Allinieren). Da das humane Genom bis auf die Geschlechtschromosomen diploid (doppelter Chromosomensatz) ist, wird im Vergleich zum Referenzgenom entweder die gleiche Base, eine andere oder zur Hälfte eine andere Base erwartet. Dies wird dann jeweils als Homozygotie oder Heterozygotie vom Referenzgenom bezeichnet. Diese Unterschiede in der Sequenz bestimmen letztendlich die Individualität jedes Einzelnen und sind auch die relevanten Faktoren in der Suszeptibilität, d. h. der Empfindlichkeit für, bzw. der Ursache von Erkrankungen. Die Herausforderung der Analyse ist es, die krankheitsassoziierten Varianten mit einer hohen Sensitivität von Polymorphien (nicht für die Krankheiten relevante Variationen) und von Artefakten (durch menschliche oder technische Einflüsse künstlich erzeugte falsche Ergebnisse) zu trennen.

Mit der Fertigstellung des humanen Referenzgenoms und der weiteren Sequenzierung vieler Genome stellte sich heraus, dass es weit mehr Varianten im humanen Genom gibt, als ursprünglich angenommen. Grundsätzlich lassen sich die Varianten in drei Klassen einteilen. Zum einen gibt es große Chromosomenaberrationen, die mikroskopisch und daher zytogenetisch erkannt werden können. Die nächste Kategorie sind Strukturvarianten, die Deletionen, Duplikationen, Inversionen, Translokationen und Insertionen umfassen. Strukturvarianten sind genomische Veränderungen, die größer als 50 bp sind und sowohl balanciert (kein Verlust von genetischem Material) als auch unbalanciert (Verlust von genetischem Material) sein können. Die dritte Kategorie sind die Variationen von Einzelbasen, die auch als „single nucleotide polymorphisms" (SNPs, gesprochen „Snips") bezeichnet werden. Für jede Kategorie sind entsprechende Methoden und Analyseverfahren notwendig.

Bei Einzelbasenvarianten kann es sich um eine Insertion, eine Deletion oder eine Substitution handeln, die zum Austausch einer einzelnen Base oder mehrerer Basen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

führt. Die Beschreibung dieser Varianten erfolgt in einem standardisierten Format, einer sogenannten VCF-Datei, wodurch ein automatisierter Vergleich ermöglicht wird. Es erfolgt zunächst ein Abgleich mit Datenbanken bzgl. der Frequenz der identifizierten Varianten. Hier wird ein Frequenzfilter implementiert, mit dem häufige Varianten als Ursache für seltene Erkrankungen weitgehend ausgeschlossen werden können. Im Anschluss muss eine Bewertung der Varianten nach ihrer möglichen Pathogenität erfolgen, also nach ihrem Einfluss auf die Krankheitsentstehung. Dies ist ein komplexer Vorgang, der in einer Mischung aus bioinformatischen Algorithmen und klinischer Bewertung erfolgt.

Bei der Untersuchung des Panels oder von Exomen wird nach der Untersuchung der Frequenz durch bioinformatische Vorhersageprogramme geprüft, ob die Sequenzvariante zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz („missense“ Mutation) oder zu einem vorzeitigen Stopp („nonsense“ Mutation) führt, oder ob Varianten zu einem veränderten Spleißen (dem Zusammenfügen von Exons und der Entfernung von Introns) führen. Weitere Vorhersageprogramme können überprüfen, ob die Veränderung der Aminosäuresequenz möglicherweise toleriert wird oder nicht, ob sie also keine Auswirkung auf die Funktion des Proteins hat oder doch. Dies geschieht z. B. über einen Vergleich der Aminosäuresequenz vieler Spezies, um zu untersuchen, ob die veränderte Aminosäure über die Evolution konserviert ist. Eine solche Konservierung deutet auf eine geringe Toleranz in der Variabilität an dieser Stelle des Proteins hin. Entsprechend ist eine Sequenzveränderung an einer solchen Stelle eher als pathogen zu bewerten. Ein weiterer Filter, der in der Vorhersage benutzt wird, ist die Frage, ob die genetische Variante neu – de novo – aufgetreten ist. So ist eine neu aufgetretene Sequenzvariante mit fraglicher Pathogenität, die in einem mit der jeweiligen Erkrankung assoziierten Gen gefunden wird, als wahrscheinlich pathogen zu bewerten. Wenn hingegen die Variante von einem gesunden Elternteil vererbt wurde, spricht dies eher für eine nicht krankheitsverursachende Variante. Weitere Verfahren verknüpfen die Variantenbewertung mit dem Phänotyp des Patienten. Wird dieser mit einem digitalen System wie der Human Phenotype Ontology (HPO) erfasst, so können die Varianten, das betroffene Gen und der Phänotyp auf eine pathogenetische Übereinstimmung abgeglichen werden. Dies führt zu einer weiteren Verbesserung der Vorhersagekraft (Zemojtel et al., 2014). Neu entwickelte Algorithmen verbinden diese verschiedenen Methoden der Variantenbeurteilung, um so zu einer umfassenden Vorhersage zu kommen (Holtgrewe et al., 2020).

Trotz aller Fortschritte bleibt die Interpretation der Varianten eine Herausforderung. Dies liegt an der hohen genetischen Variabilität zwischen Individuen. Keine zwei Menschen sind genetisch identisch. Sogar eineiige Zwillinge zeigen genetische Unter-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

schiede, hervorgerufen durch Mutationen, die während der frühen Entwicklung auftreten. Untersuchungen im *1.000 Genomes Project*[16] haben gezeigt, dass ein Individuum typischerweise zwischen 4 und 5 Millionen Unterschiede in der Sequenz im Vergleich zum Referenzgenom aufweist, was ca. 0,6 % der Gesamtanzahl an Basen entspricht. Fast alle dieser Stellen (99,9 %) entsprechen kleinen Unterschieden entweder einzelner Basenaustausche oder kleiner Insertionen oder Deletionen in der genetischen Sequenz. Strukturvarianten sind seltener, aber aufgrund ihrer Größe für mehr Variationen verantwortlich als die SNPs und haben daher oft stärkere Auswirkungen. Strukturvarianten können vielfältige Auswirkungen auf die Funktionen des Genoms haben. Zum einen können sie die Gen-Dosis (die Anzahl der Genkopien) verändern und somit zu einem Zuviel oder Zuwenig an exprimierten Genen führen. Zum anderen können Strukturvarianten Gene verkürzen (trunkieren) oder es kann zu Fusionen von Genen kommen. Manche Varianten können auch zum Austausch von regulatorischen Elementen und zur Genfehlregulation führen. Die Detektion und Interpretation von Strukturvarianten stellt weiterhin eine große Herausforderung dar (Alkan et al., 2011; Spielmann et al., 2018).

Was die bisher detektierbare Zahl von Varianten pro Genom betrifft, so ist anzumerken, dass immer noch größere Teile des Genoms nicht vollständig zusammengesetzt (assembliert) sind, was insbesondere hochrepetitive (sich oft wiederholende) Bereiche des Genoms betrifft. Es ist anzunehmen, dass die Variabilität in diesen Bereichen noch wesentlich höher ist als in den bisher untersuchten. Ob diese Bereiche allerdings maßgeblich zur Krankheitsentstehung beitragen, lässt sich derzeit noch nicht sagen.

Mithilfe dieser großen Anzahl an Varianten lässt sich eine Vielzahl von Aussagen treffen. Zum einen wird diese Information intensiv genutzt, um Assoziationen mit bestimmten häufigen Erkrankungen wie Diabetes herzustellen. Diese sogenannten GWAS-Studien (Genomweite Assoziationsstudien) haben eine Vielzahl von Varianten im Genom identifiziert, die mit erhöhter oder verminderter Suszeptibilität (Empfänglichkeit) für solche Erkrankungen einhergehen. Obwohl solche Untersuchungen wichtige Informationen zur möglichen Pathogenese (Krankheitsentstehung) beisteuern, sind sie für den diagnostischen Bereich derzeit nicht verwertbar. Dies liegt an dem sehr kleinen Effekt der jeweiligen Veränderungen, die auch zusammengenommmen nur eine geringe Vorhersagekraft haben.

Für seltene genetische Erkrankungen hingegen hat diese Information einen riesigen Schub an Wissen gebracht. Mit den jetzt vorhandenen Daten können Sequenzver-

16 Siehe unter: https://www.internationalgenome.org/home [12.03.2021]. Das Projekt sequenziert Einzelgenome und vergleicht sie miteinander.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

gleiche vorgenommen und für eine effektive Filterung der Varianten genutzt werden. Hierdurch können potenziell pathogene Varianten mit hoher Effektivität identifiziert werden. Diese Datenlage ist die Grundlage für die derzeit durchgeführte molekulare Diagnostik bei seltenen Erkrankungen.

Die Sequenzierung von Panels, Exomen oder Genomen von Tumoren setzt neue Maßstäbe für den Einsatz zielgerichteter Therapeutika und befördert die weitere technologische Entwicklung der NGS-Technologie (Khotskaya et al., 2017). Die Interpretation von NGS-Daten von Tumorgewebe ist jedoch mit enormen Herausforderungen verbunden. So müssen somatische, also im Tumor auftretende, Varianten von denen der Keimbahn unterschieden werden. Die Sequenzierung des Tumors ergibt zudem oft eine große Zahl an Varianten, befördert durch Reparaturdefekte im Tumor, von denen aber die meisten in Bezug auf die Tumorpathogenese neutral sind („Passager"-Mutationen). Im Gegensatz zur Mutationssuche bei genetischen Erkrankungen, bei denen die *eine* verursachende pathogene Variante gefunden werden muss, wird hier nach spezifischen sogenannten Treibermutationen[17] gesucht, die therapeutisch angreifbar sind. NGS-Daten werden von multidisziplinären Teams interpretiert, damit der behandelnde Arzt Prioritäten setzen kann, ob und wie die Therapie auf den jeweiligen Tumor bzw. die Mutationen abgestimmt werden kann. So soll in Zukunft eine auf den jeweiligen Patienten und sein einzigartiges Genom zugeschnittene Krebstherapie angeboten werden (siehe Fehse, Kap. 6, zur Gentherapie).

4.4 Gendiagnostik in der Gesundheitsversorgung

4.4.1 Exomdiagnostik bei seltenen Erkrankungen und unklarer Diagnose

Seltene Erkrankungen treten in einer Häufigkeit von weniger als 1:2.000 auf. Aufgrund der hohen Zahl an unterschiedlichen seltenen Erkrankungen (derzeit ca. 8.000) sind sie aber insgesamt häufig. So leiden derzeit alleine in der Bundesrepublik Deutschland geschätzt mehr als vier Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung. Aufgrund ihrer Seltenheit sind diese Erkrankungen schwer zu diagnostizieren. Erst eine Diagnose beendet Unsicherheit und weitere unnötige Diagnostik, und ermöglicht eine Prognose und eine verlässliche Aussage bzgl. eines Wiederholungsrisikos. Oft ist nur mit einer Diagnose eine kausale Therapie möglich und ohne molekulare Diagnose kann keine Forschung zu neuen Therapien durchgeführt werden. Entscheidend für die

17 Treibermutationen sind solche, die die Erkrankung auslösen oder beschleunigen, die also etwa für das bösartige Wachstum von Tumoren verantwortlich sind.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Verbesserung der Gesundheit von Menschen mit seltenen Krankheiten ist daher eine frühzeitige Diagnose. Im Bereich von seltenen Erkrankungen wird die überwiegende Mehrheit der Krankheiten durch bisher schwer zu identifizierende, proteinkodierende Genmutationen verursacht. Die Senkung der Kosten für Gentests und die Fortschritte bei der klinischen Anwendung der Genomsequenzierung haben zur Verbesserung dieser Problematik geführt und ermöglichen inzwischen eine Diagnose bei allen, auch bei ganz seltenen Erkrankungen (Sawyer et al., 2016). Dies beruht ganz wesentlich auf der Einführung der neuen Hochdurchsatzsequenziertechnologie. Erst mit dieser Technologie war es möglich, größere Abschnitte des Genoms oder auch das ganze Genom zu analysieren. Durch Weiterentwicklung der Sequenziertechnologien ist es auch zu einer massiven Senkung der Sequenzierkosten gekommen, von etwa 100 Millionen US$ im Jahre 2007 auf ca. 3.000 US$ im Jahr 2012 und jetzt auf weniger als 1.000 € pro Genom. Hierdurch ist der Einsatz dieser Technologie in der Routinediagnostik möglich geworden. Natürlich decken die reinen Sequenzierkosten nur einen Teil des Aufwands ab. Erhebliche weitere Kosten entstehen durch die bioinformatische Analyse und Infrastruktur, das Speichern der Daten und insbesondere durch die Analyse der Varianten.

Deutschland hat sich über viele Jahre schwergetan, diese Art der Diagnostik in die Routineversorgung einzubinden. Gleichzeitig stellt die Hochdurchsatzsequenzierung das ultimative Tool in der Diagnostik von seltenen genetischen Erkrankungen dar. In einer aktuellen Studie konnten wir jetzt die Anwendung der Exom-Diagnostik bei Patienten mit unklarer Diagnose in einem bundesweiten Konsortium testen. In diesem Projekt (TranslateNAMSE)[18] wurden vorwiegend pädiatrische Patienten aus verschiedenen Zentren für seltene Erkrankungen untersucht, bei denen auch unter Hinzuziehung von Experten verschiedener Fachrichtungen keine Diagnose gestellt werden konnte. In diesem Falle wurde eine Exomsequenzierung in einem von vier beteiligten Zentren durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass, unabhängig von dem durchführenden Zentrum, eine Diagnose in ca. einem Drittel der Fälle erreicht werden kann.[19] Diese hohe Erfolgsquote konnte interessanterweise unabhängig von der jeweiligen Patientenkohorte vor Ort erzielt werden, was die Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der Methode unterstreicht. In vielen Fällen konnten Diagnosen bei Patienten gestellt werden, die jahrelang immer wieder bei den verschiedensten Experten vorstellig waren, ohne dass ihnen geholfen werden konnte. Oft ist erst durch die richtige Diagnose eine Zugangsmöglichkeit zur Behandlung des Patienten möglich. Der Erfolg dieses Projektes

18 NAMSE steht für „Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen“, siehe unter: https://www.namse.de [12.03.2021].

19 Siehe unter: https://translate-namse.charite.de/ [12.03.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

hat dazu beigetragen, dass die Krankenkassen die Exomsequenzierung nach besonderer Indikationsstellung ab Januar 2021 als Kassenleistung übernehmen werden.

4.4.2 Grenzen der Exomdiagnostik

Die Einführung der Exomdiagnostik in die Routine-Patientenversorgung ist als Erfolgsgeschichte zu werten. Trotzdem kann, je nach Kohorte, bei 50 bis 70 % der Patienten ohne Diagnose auch mit dieser umfangreichen Diagnostik keine Diagnose gestellt werden. Die Gründe hierfür sind vielfältig und werden die humangenetische Forschung über die nächsten Jahre, wenn nicht Jahrzehnte, beschäftigen. Mögliche Gründe für eine fehlende Diagnose nach Exomsequenzierung können z. B. übersehene, derzeit nicht interpretierbare oder falsch interpretierte Varianten im kodierenden Genom sein. Um diese Fälle doch noch zu erfassen, muss eine regelmäßige Re-Evaluation von ungelösten Fällen und nicht eindeutig einzustufenden Varianten erfolgen. Es ist davon auszugehen, dass die Bewertung mit zunehmender Dichte der Sequenzierdaten immer besser, schneller und effizienter erfolgen kann, sodass der Prozentsatz der schlecht oder nicht interpretierbaren Varianten immer weiter sinken wird. Eine wesentliche Lücke der Exomsequenzierung liegt natürlich im nicht-kodierenden restlichen Genom, was immerhin ca. 98 % des ganzen Genoms ausmacht. Dieser Bereich wird in der derzeitigen Analyse, mit Ausnahme der Spleißvarianten, weitgehend ausgeblendet, da Varianten im nicht-kodierenden Genom derzeit noch äußerst schwierig zu beurteilen sind. Derzeitige Studien gehen davon aus, dass der Großteil des nicht-repetitiven nicht-kodierenden Genoms eine regulatorische Funktion hat und somit für die Regulation der Gene in verschiedenen Phasen der Entwicklung und Zelldifferenzierung verantwortlich ist (Consortium et al., 2020). Wie dies geschieht und wie Varianten im Genom die Genexpression beeinflussen, ist derzeit Ziel intensiver Forschung. Viele weitere Erklärungsmöglichkeiten sind denkbar. So können z. B. auch epigenetische Effekte, die nicht den Genotyp (die DNA-Sequenz) verändern, sondern eine Modifikation der DNA-Struktur vornehmen, krankheitsverursachend sein.

4.4.3 Ganzgenomsequenzierung in der Diagnostik

Es ist davon auszugehen, dass auch die Sequenzierung des ganzen Genoms („whole genome sequencing“, WGS) in naher Zukunft in der Diagnostik eingesetzt werden wird. Die Sequenzierung des ganzen Genoms hat gegenüber der Exomsequenzierung mehrere Vorteile, da sich hiermit nicht nur die kodierenden, sondern auch die nicht-kodierenden Bereiche des Genoms analysieren lassen. Zudem können Strukturvarianten zu

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

einem hohen Maß detektiert werden. Gleichzeitig bietet WGS eine uniforme Abdeckung des gesamten Genoms (es werden also alle Bereiche des Genoms repräsentiert), sodass die Anreicherung über Capture-Verfahren überflüssig wird (Lelieveld et al., 2015). Für die genomweite Detektion von SNPs ist diese Technologie sehr gut geeignet.

Die Detektion von Strukturvarianten mittels Illumina-Sequenzierung bleibt allerdings eine Herausforderung. Durch die Kürze der bei dieser Methode entstehenden Reads ist es oft nicht möglich, eine präzise Bestimmung von Bruchpunkten vorzunehmen. Zudem entstehen Bruchpunkte vorrangig in repetitiven Bereichen, was wiederum ein Problem darstellt, wenn relativ kurze Sequenzen von 100 Basen auf dem Genom verortet werden müssen. Eine Verbesserung der Algorithmen erlaubt hier eine zunehmend präzisere Analyse, aber die genaue vollständige Detektion bleibt weiterhin unerreicht. Alternative Technologien versprechen hier zusätzliche Informationen.

4.4.4 „Long read single molecule"-Sequenzierung

Als Third-Generation-Sequencing werden Technologien der Einzelmolekülsequenzierung bezeichnet, wie sie von den Firmen PacBio und Oxford Nanopore entwickelt wurden (Midha et al., 2019). Bei der „single molecule real-time"-Technologie (SMRT) der Firma PacBio werden einzelne DNA-Moleküle in einer sogenannten SMRT-Cell gelesen, wodurch zusammenhängende Sequenzen von mehreren 10.000 bp entstehen. Diese langen Sequenzen stellen einen potenziellen Vorteil bei der Detektion von Strukturvarianten dar. Auf der anderen Seite hat diese Technologie jedoch den Nachteil, dass sie eine geringere Lesegenauigkeit hat als die Illumina-Technologie. Dieser Nachteil wird durch ein neues Verfahren („high fidelity") ausgeglichen, bei dem ein Molekül immer wieder sequenziert wird und so die Lesefehler korrigiert werden. Allerdings ist dieses Verfahren relativ teuer und die Leselänge wird geringer. Die SMRT-Technologie kann auch erfolgreich eingesetzt werden, um besonders GC-reiche Regionen, in denen die Basen C (Cytosin) und G (Guanin) häufig vorkommen, und Repeats (Wiederholungen von Gensequenzen) zu sequenzieren, die mit anderen Technologien nicht oder nur sehr schwer zu analysieren sind. Ob und inwieweit diese Technologie Einzug in die Routinediagnostik nehmen wird, muss sich erst noch zeigen.

Die Nanopore-Technologie ist ein weiteres vielversprechendes Sequenzierverfahren, welches allerdings auf einer völlig anderen Methode beruht (Midha et al., 2019). Hierbei wird ein DNA-Molekül durch eine sogenannte Nanopore geschickt, eine winzige (im Nanometerbereich liegende) Pore. Sie besteht aus einem Protein, das in ein Trägermaterial eingebettet ist und an das Spannung angelegt wird. Tritt die DNA hindurch, wird die Spannung verändert, was für jede Base spezifisch ist. Dies ermöglicht

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

eine Sequenzierung in Echtzeit, wobei die Basenfolge direkt am Computer abgelesen werden kann. Die Technologie ist mit einer relativ hohen Fehlerrate behaftet, weshalb sie derzeit zur direkten Mutationsdetektion nicht eingesetzt werden kann. Neben der enormen Schnelligkeit ist aber ein weiterer Vorteil dieser Methode, dass wie bei der PacBio-Technologie sehr lange Sequenzen (10 kB und länger) erstellt werden können. Dies ermöglicht den Einsatz der Technologie zur raschen Detektion von Strukturvarianten z. B. in Krebszellen (Mahmoud et al., 2019). Es ist davon auszugehen, dass diese Technologie aufgrund der Einfachheit der Anwendung und der extrem schnellen Analysezeit eine Anwendung in der Diagnostik finden wird.

Generell gilt, dass die Fähigkeit, Reads von über 10.000 bp Länge mit einer Genauigkeit zu generieren, die an die von Short-Read-Sequenzierungstechnologien heranreicht, die Genomik revolutionieren wird. Mit diesen Plattformen können einige der schwierigsten Regionen des menschlichen Genoms in ihrer Struktur aufgeschlüsselt werden; bisher nicht detektierbare strukturelle Varianten können erkannt werden und eine Assemblierung ganzer Chromosomen ist möglich. Long-Read-Sequenzierungstechnologien können so helfen, das gesamte Spektrum der menschlichen genetischen Variation aufzudecken, und werden damit zur Entdeckung neuer Krankheitsmechanismen beitragen (Logsdon et al., 2020).

4.5 Grenzen, Probleme und ethische Aspekte der Gendiagnostik

Wie oben ausgeführt, hat die Gendiagnostik dank neuer Technologien enorme Fortschritte gemacht, die es uns erlauben, ganze Genome in ihrer Sequenz zu erfassen und diagnostisch zu untersuchen. Trotzdem ist die Genetik in den meisten Fällen weit davon entfernt, präzise Aussagen zum Auftreten von Krankheiten zu machen. Grundsätzlich kann man sagen, dass die Aussagefähigkeit direkt mit der Effektgröße der Variante korreliert. Mutationen mit starkem Effekt, wie z. B. bei monogenen Erkrankungen, ermöglichen eine relativ präzise Aussage, ob eine Person betroffen ist, bzw. zum Krankheitsverlauf und -beginn. Aber selbst in dieser Situation gibt es eine Vielzahl an modulierenden Faktoren, die die Präzision der Prognose einschränken. So gibt es bei fast allen genetischen Erkrankungen eine hohe Variabilität der Ausprägung, sogar bei gleicher Mutation. Dies bedeutet, dass selbst innerhalb einer Familie einzelne Mutationsträger unterschiedlich betroffen sein können. Bei vielen Mutationen kommt es zu einer reduzierten Penetranz, d. h. nicht alle Mutationsträger sind überhaupt betroffen. So erhöhen z. B. Mutationen in einem der Brustkrebsgene die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, aber eine Aussage darüber, wann die Erkrankung auftritt

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

und ob überhaupt lässt sich nur statistisch treffen. Somit basieren die meisten Aussagen der genetischen Präzisionsmedizin auf Wahrscheinlichkeiten. Für viele Menschen sind Zahlen, die die Wahrscheinlichkeit bestimmen, dass z. B. eine Erkrankung eintritt, jedoch schwierig zu interpretieren und werden auch individuell nach persönlicher Einstellung und/oder Lebenslage unterschiedlich bewertet. Neben diesen Problemen produzieren genetische Tests auch sehr häufig Ergebnisse, die uneindeutig sind, weil die entsprechende Variante nach dem heutigen Wissensstand nicht eindeutig zu bewerten ist. In diesem Fall muss die Beratung entscheiden, was mitgeteilt wird und was nicht. Aus diesen Gründen ist es unerlässlich, dass genetische Diagnostik mit einer Beratung verbunden wird.

Viele Varianten im Genom sind mit Erkrankungen assoziiert, d. h. sie kommen häufiger bei Erkrankten als bei Gesunden vor. Die Effekte solcher Varianten sind jedoch im Allgemeinen klein und aus diesen Gründen diagnostisch nicht verwertbar. Trotzdem werden sie als Tests angeboten, z. B. um das Risiko für bestimmte häufige Erkrankungen zu bestimmen. Nach der derzeitigen Datenlage ist diese Indikation für eine Testung aufgrund ihrer geringen Aussagekraft medizinisch jedoch nicht indiziert. Weiterhin werden insbesondere in der Lifestyle-Genetik SNP-basierte Tests oder sogar eine Genomsequenzierung von diversen Firmen als „Direct-to-consumer"-Tests angeboten, die vorhersagen sollen, welche Lebensmittel besser vertragen bzw. gemieden werden sollten und vieles mehr. Diese Art der Testung ist wissenschaftlich nicht begründet, auch wenn dies in den Anzeigen der entsprechenden Anbieter suggeriert wird.

Genetische Tests, die mehr testen als die Gene, die direkt mit der in Frage stehenden Krankheit assoziiert sind, bergen immer die Gefahr, dass zusätzliche Ergebnisse erzeugt werden, die mit der ursprünglichen Fragestellung nichts zu tun haben. So kann eine Exomsequenzierung, durchgeführt bei einem Kind zur Abklärung einer Fehlbildung, eine Mutation in einem Elternteil aufdecken, die mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden ist. Diese sogenannten „Zufallsbefunde" entstehen durch bioinformatische Suchalgorithmen und sind abhängig von der Tiefe und Art der Untersuchung. Der Umgang mit diesen Ergebnissen ist ein breit diskutiertes Problem in der Genetik (siehe Winkler/Prainsack, Kap. 17). In der derzeitigen Vorgehensweise werden Personen, bei denen ein genetischer Test durchgeführt werden soll, innerhalb eines Beratungsgesprächs gefragt, ob sie Zufallsbefunde mitgeteilt bekommen möchten oder nicht. Mitgeteilt werden nur solche Varianten, die mit einer direkten medizinischen Konsequenz verbunden sind bzw. bei denen medizinisches Eingreifen die Krankheit verhindern oder zumindest die Situation verbessern kann. Die Liste dieser Gene[20] beinhaltet

20 Siehe unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/ [22.03.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

u. a. Mutationen, die zu einem erhöhten Krebsrisiko führen und bei denen man durch entsprechende Maßnahmen das Risiko zu erkranken senken kann, oder die z. B. zu Herzrhythmusstörungen führen, eine Erkrankung, die mit einem Herzschrittmacher behandelt werden kann. Alternativ kann diese Liste von „actionable genes" auch diagnostisch analysiert werden. In diesem Falle wären Ergebnisse in diesen Genen keine Zufallsbefunde, sondern wären systematisch nach Analyse entstanden und somit „Zusatzbefunde".

Es ist somit klar, dass genetische Testung nicht nur Probleme lösen kann, sondern auch neue entstehen können, von denen die getestete Person vorher nichts wusste. Solche Ergebnisse können einen erheblichen Einfluss auf die weitere Lebensplanung haben und stellen somit ein potenzielles Risiko dar, das vorher bedacht werden muss. Aufgrund dieses Risikos ist bei allen umfassenden genetischen Tests eine klinisch begründete und restriktive Indikationsstellung notwendig, die unnötige Tests vermeidet. Inwieweit eine Testung von „actionable genes" auf Wunsch sinnvoll ist, hängt von der eigenen Einstellung und einem verantwortungsvollen Umgang mit den Daten und deren Interpretation ab. Immer muss genetische Diagnostik den Nutzen der Diagnostik gegenüber dem Risiko abschätzen. Immer hat die individuelle Selbstbestimmung Vorrang.

4.6 Gesetzliche Regelungen

In Deutschland ist genetische Diagnostik durch das sogenannte Gendiagnostikgesetz (GenDG) aus dem Jahre 2009 geregelt.[21] Das Gesetz regelt die Durchführung genetischer Untersuchungen zu medizinischen Zwecken, zur Abklärung der Abstammung, sowie im Versicherungsbereich und im Arbeitsleben, aber nicht in der Forschung. Ein wesentliches Grundprinzip des Gesetzes ist die informationelle Selbstbestimmung, woraus sich das Recht auf Kenntnis der eigenen Befunde wie auch das Recht auf Nichtwissen ergibt. Ein weiterer wichtiger Punkt ist das sogenannte Benachteiligungsverbot. Hierbei wird geregelt, dass niemand aufgrund seiner genetischen Eigenschaften bzw. aufgrund der Durchführung oder Nicht-Durchführung eines Testes oder der Ergebnisse benachteiligt werden darf. Zu den wesentlichen Punkten des Gesetzes gehört die notwendige schriftliche und rechtswirksame Einwilligung zu jeder Form von genetischer Diagnostik.

Eine genetische Beratung ist bei der Diagnostik von erkrankten Personen optional, als prädiktiver Test bei Gesunden, also zur Abklärung des Risikos einer erst zukünftig

21 Siehe unter: http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html [22.03.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

auftretenden Erkrankung, jedoch zwingend vorgeschrieben. Die Beratung kann von einem ausgebildeten Humangenetiker erfolgen oder durch einen Arzt mit der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung. Diagnostische genetische Untersuchungen dürfen von allen Ärzten durchgeführt werden, während die sogenannten prädiktiven genetischen Untersuchungen hingegen nur von Fachärzten für Humangenetik durchgeführt werden dürfen und von solchen, die sich hierfür im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben.

Das Ergebnis einer genetischen Untersuchung darf nur der betroffenen Person und nur durch den verantwortlichen Arzt mitgeteilt werden, es sei denn es werden zusätzliche Personen benannt bzw. andere Regelungen vereinbart. Ferner darf das Ergebnis nicht mitgeteilt werden, wenn die betroffene Person sich dagegen entschieden hat (Recht auf Nichtwissen).

Vorgeburtliche Untersuchungen dürfen nur zu medizinischen Zwecken vorgenommen werden. Ferner sind vorgeburtliche genetische Untersuchungen nicht erlaubt, die nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft erst nach Vollendung des 18. Lebensjahres ausbrechen. Diese Regelung macht eine vorgeburtliche Diagnostik auch von schweren Erkrankungen wie z. B. der Huntington-Erkrankung[22] unmöglich.

Insgesamt lässt sich sagen, dass das GenDG bestimmt zur Akzeptanz genetischer Untersuchungen in der Bevölkerung beigetragen hat. Durch den seit Inkrafttreten des Gesetzes stattgefundenen technologischen Fortschritt erscheinen allerdings einige der Vorgaben als zu rigide. Die im Gesetz ursprünglich vorgesehene Untersuchung einzelner weniger Gene wird jetzt durch Exomsequenzierung oder Ganzgenomsequenzierung abgelöst. Hieraus ergeben sich neue Herausforderungen, insbesondere für die Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen. So wird bei der Suche nach einer krankheitsverursachenden Mutation insbesondere bei unklarer Diagnose das ganze Exom bzw. Genom untersucht. Bei diesem Vorgehen können auch Mutationen identifiziert werden, die nicht mit der zu untersuchenden Krankheit in Zusammenhang stehen. Diese Veränderungen werden als „Zufallsbefunde" bezeichnet, die nur mitgeteilt werden, wenn dies in einer vorherigen Einwilligung ausdrücklich gewünscht wird. Die mögliche Identifikation von Mutationen, die nichts mit der eigentlichen diagnostischen Fragestellung zu tun haben, macht jede genomweite Untersuchung zu einem prädiktiven Test nach GenDG und erfordert daher eine humangenetische Beratung. Dies

22 Chorea Huntington (auch Veitstanz) ist eine unheilbare neurodegenerative monogene Erbkrankheit, bei der Betroffene zunehmend die Kontrolle über ihre Muskeln und mentale Funktionen verlieren. Sie bricht meist um das 35. bis 45. Lebensjahr aus und führt individuell unterschiedlich schnell zum Tod. Siehe unter: https://www.dhh-ev.de/Was-ist-Huntington [21.03.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

erscheint angesichts der immer weiter zunehmenden genetischen Diagnostik als nicht praktikabel. Grundsätzlich herrscht aber in der Humangenetik die Meinung vor, dass die Regelungen vom Prinzip her richtig sind, aber an die neuen diagnostischen Möglichkeiten angepasst werden müssten.

4.7 Abrechnungsmodalitäten und Zugang zu genetischer Diagnostik im deutschen Gesundheitswesen

Im deutschen Gesundheitssystem wird zwischen ambulanter und stationärer Versorgung unterschieden. Beide Bereiche unterliegen einer unterschiedlichen Abrechnungssystematik. Im stationären System werden erbrachte medizinische Leistungen über sogenannte „disease related groups" (DRGs, krankheitsbezogene Gruppen) abgerechnet und erstattet. Zudem stehen Zusatzentgelte für bestimmte Indikationen und Patientengruppen zur Verfügung. So auch zur zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchung von kranken Neugeborenen. Da die DRGs Pauschalen sind, ist die zumeist teure genetische Diagnostik hierüber nur unzureichend abgedeckt. Deshalb wird fast alle genetische Diagnostik im ambulanten Bereich durchgeführt. Hier erfolgt die Erstattung durch sogenannte EBM-Ziffern (Einheitlicher Bewertungsmaßstab), die einzelne bestimmte Leistungen abbilden. Die klassischen diagnostischen Maßnahmen der Genetik wie Zytogenetik, Array-CGH, und Sanger-Sequenzierung werden mit entsprechenden Ziffern abgedeckt und können so mit den Kassen abgerechnet werden. Seit einigen Jahren ist auch die gezielte Untersuchung von Genen bis zu einer Gesamtlänge von 25 kb mittels NGS erlaubt. Diese Obergrenze wurde kürzlich aufgehoben, sodass jetzt Gen-Panels von beliebiger Größe sequenziert und analysiert werden können, sofern hiermit eine bestimmte klinische Fragestellung bzw. Indikation abgedeckt wird.

Die Anwendung der Exom- bzw. Ganzgenomsequenzierung wurde bisher von den Krankenkassen nicht erstattet und war über die Routinediagnostik nicht möglich. Allerdings ist diese Form der Testung mittlerweile in jeder größeren Region der Welt verfügbar oder wird verfügbar werden. Dazu gehören sowohl Länder mit hohem Einkommen und etabliertem Genomprogrammen wie die USA und Großbritannien als auch eine wachsende Zahl an Ländern mit mittlerem und höherem Einkommen (Phillips et al., 2021). In Deutschland ergeben sich seit diesem Jahr neue Möglichkeiten. Eine umfangreiche Diagnostik von Genen ist nun auch ohne Beschränkung möglich und wird als diagnostische Leistung von den Kassen erstattet. Die Anwendung der Exomdiagnostik ist unter selektiver Indikationsstellung über spezifische Verträge innerhalb der Zentren für seltene Erkrankungen möglich.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

4.8 Ausblick: Eine Diagnose für alle seltenen Erkrankungen

Hunderte Millionen von Menschen sind von einer der ca. 8.000 genetisch bedingten seltenen Erkrankungen betroffen. Einzeln betrachtet sind die Zahlen gering, aber für alle seltenen Erkrankungen zusammen werden sie zu einem erheblichen Problem. Bei den meisten dieser Patienten dauert es lange, teilweise Jahre, bis eine korrekte Diagnose gestellt wird. Es ist das Ziel verschiedener politischer Aktivitäten, so auch des Rare Disease Research Consortiums (IDDiRC), diese Situation zu verbessern (Austin et al., 2018). Das Consortium möchte alle Menschen mit einer seltenen Erkrankung innerhalb eines Jahres nach Auftreten der Symptomatik einer Diagnose und einer entsprechenden Therapie zuführen. Da die große Mehrzahl der seltenen Erkrankungen genetisch bedingt ist, ist dies ganz wesentlich eine Frage der effizienten und vollständigen genomischen Diagnostik. Ohne Frage wird die Exomsequenzierung hierbei eine zentrale Rolle spielen. Wie schon erwähnt, bleiben aber trotz dieser sehr umfangreichen und erfolgreichen Diagnostik zwischen 50 und 70 % der Betroffenen ohne Diagnose. Einen wesentlichen Fortschritt kann hier die Verknüpfung von Phänotyp mit Genotyp z. B. mittels der Datenbank Human Phenotype Ontology (HPO) (Kohler et al., 2017) erbringen, um auch sehr seltene Varianten bzw. Erkrankungen identifizieren zu können. Sie ermöglicht durch ein standardisiertes Vokabular für die einheitliche Beschreibung verschiedener phänotypischer Merkmale genetischer Erkrankungen eine bessere Zuordnung von Phänotyp und Genotyp und erleichtert so auch die Diagnosestellung. Große Phänotyp-Genotyp-Datenbanken, die einen internationalen Austausch ermöglichen, können so helfen, sehr seltenen genetischen Veränderungen eine Krankheit zuzuordnen (Brookes/Robinson, 2015). Leider wird diese Form der Kommunikation bisher nur unzureichend genutzt. Dies liegt zum einen an Problemen der Datensicherheit und der unterschiedlichen Voraussetzungen in einzelnen Ländern, zum anderen aber auch daran, dass die allermeisten Exomdaten nicht zugänglich gemacht werden bzw. nicht mit anderen Laboren geteilt werden. Hier sind dringend Regelungen notwendig, die z. B. eine Erstattung der Kosten durch die Kassen nur dann zulassen, wenn die Daten in entsprechende Datenbanken eingepflegt werden. Eine Zersplitterung des Systems ohne zentrale Vorgaben und/oder eine rein kommerzielle Ausrichtung der Labore sind hierbei sicher nicht hilfreich.

Jenseits dieser strukturellen Herausforderungen bleibt die immer noch bestehende diagnostische Lücke ein wissenschaftliches Problem, das in den nächsten Jahren durch intensive Forschung angegangen werden muss. Hierbei ist insbesondere die Bedeutung der neuen Technologien und Methoden hervorzuheben, die einen wesentlich tieferen Einblick in die Funktion und Zusammensetzung unseres Genoms erlauben. So hat das ENCODE-Consortium sich zum Ziel gesetzt, das nicht-kodierende Genom in seiner Funk-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

tion aufzuklären (Skipper et al., 2012). Eine umfassende und vollständige genomische Analyse aller Varianten im Genom sollte helfen, den Prozentsatz der diagnostizierbaren Erkrankungen zu erhöhen. Hierbei wird eine entscheidende Rolle spielen, dass es gelingt, die Funktionen des nicht-kodierenden Genoms und seiner Varianten besser zu verstehen. Es ist anzunehmen, dass andere Erklärungsmöglichkeiten jenseits der genomischen Sequenz wie epigenetische Mechanismen (also biochemische Modifikationen, welche die DNA-Struktur und ihr Ablesen beeinflussen; siehe Walter/Gasparoni, Kap. 3) und oligogene Vererbung, die Vererbung durch mehrere Gene, hier eine Rolle spielen.

4.9 Literaturverzeichnis

Alkan, C. et al. (2011): Genome structural variation discovery and genotyping. In: Nat. Rev. Genet. 12: 363–376.

Austin, C. P. et al. (2018): Future of rare diseases research 2017-2027: An IRDiRC perspective. In: Clin Transl Sci 11(1): 21–27.

Bamshad, M. J. et al. (2011): Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. In: Nature Reviews Genetics 12(11): 745–755.

Bartfeld, S. (2020): Das Potenzial von Organoiden realisieren. Ein Interview mit Hans Clevers. In: Bartfeld, S. et al. (Hrsg.): Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden: 65–76.

Brookes, A. J./Robinson, P. N. (2015): Human genotype-phenotype databases: aims, challenges and opportunities. In: Nat Rev Genet 16(12): 702–715.

Chong, J. X. et al. (2015): The genetic basis of Mendelian phenotypes: Discoveries, challenges, and opportunities. In: Am J Hum Genet 97(2): 199–215.

Claussnitzer, M. et al. (2020): A brief history of human disease genetics. In: Nature 577(7789): 179–189.

Collins, F. S./McKusick, V. A. (2001): Implications of the Human Genome Project for medical science. In: JAMA 285(5): 540–544.

Consortium, E. P. et al. (2020): Expanded encyclopaedias of DNA elements in the human and mouse genomes. In: Nature 583(7818): 699–710.

Goodwin, S. et al. (2016): Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. In: Nat Rev Genet 17(6): 333–351.

Holtgrewe, M. et al. (2020): VarFish: comprehensive DNA variant analysis for diagnostics and research. In: Nucleic Acids Res 48(W1): W162–W169.

International Human Genome Sequencing Consortium (2001): Initial sequencing and analysis of the human genome. In: Nature 409(6822): 860–921.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Khotskaya, Y. B. et al. (2017): Next-generation sequencing and result interpretation in clinical oncology: Challenges of personalized cancer therapy. In: Annu Rev Med 68: 113–125.
Kohler, S. et al. (2017): The human phenotype ontology in 2017. In: Nucleic Acids Research 45(D1): D865–D876.

Lelieveld, S. H. et al. (2015): Comparison of exome and genome sequencing technologies for the complete capture of protein-coding regions. In: Hum Mutat 36(8): 815–822.
Logsdon, G. A. et al. (2020): Long-read human genome sequencing and its applications. In: Nat Rev Genet 21(10): 597–614.

Mahmoud, M. et al. (2019): Structural variant calling: the long and the short of it. In: Genome Biol 20(1): 246.
Midha, M. K. et al. (2019): Long-read sequencing in deciphering human genetics to a greater depth. In: Hum Genet 138(11–12): 1201–1215.

Ng, S. B. et al. (2010): Massively parallel sequencing and rare disease. In: Hum Mol Genet 19(R2): R119–R124.

Phillips, K. A. et al. (2021): Availability and funding of clinical genomic sequencing globally. In: BMJ Glob Health 6(2): e004415.
Posey, J. E. et al. (2019): Insights into genetics, human biology and disease gleaned from family based genomic studies. In: Genetics in Medicine 21(4): 798–812.

Sawyer, S. L. et al. (2016): Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. In: Clinical Genetics 89(3): 275–284.
Shendure, J. et al. (2017): DNA sequencing at 40: past, present and future. In: Nature 550(7676): 345–353.
Shendure, J. et al. (2019): Genomic medicine-progress, pitfalls, and promise. In: Cell 177(1): 45–57.
Skipper, M. et al. (2012): Presenting ENCODE. In: Nature 489(7414): 45.
Spielmann, M. et al. (2018): Structural variation in the 3D genome. In: Nat Rev Genet 19(7): 453–467.

Venter, J. C. et al. (2001): The sequence of the human genome. In: Science 291(5507): 1304–1351.
Vissers, L. E. et al. (2005): Identification of disease genes by whole genome CGH arrays. In: Hum Mol Genet 14(2): R215–R223.

Zemojtel, T. et al. (2014): Effective diagnosis of genetic disease by computational phenotype analysis of the disease-associated genome. In: Science Translational Medicine 6(252): 252ra123.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Martin Zenke und Sina Bartfeld

5. Themenbereich Stammzellen und Organoide: Chancen für die regenerative und personalisierte Medizin, Gen- und Biotechnologie[1]

5.1 Zur Definition von Stammzellen und Organoiden

Stammzellen sind definiert durch zwei Eigenschaften: Stammzellen können sich erstens fast unbegrenzt teilen und vermehren (Vermehrungspotenzial), und zweitens diesen Vermehrungszustand verlassen und je nach Stammzelltyp unterschiedliche spezialisierte Zelltypen ausbilden (Differenzierungspotenzial). Mit diesen beiden Eigenschaften in ein und derselben Zelle unterscheiden sich Stammzellen von anderen Zellen in unserem Körper. So sind Stammzellen während der Embryonalentwicklung wichtig für den Aufbau der verschiedenen Organe und Gewebe in unserem Körper (humane embryonale Stammzellen, hES-Zellen) und im erwachsenen (adulten) Organismus für deren Aufrechterhaltung und Reparatur (adulte, somatische oder auch gewebespezifische Stammzellen).

Organoide sind dreidimensionale, organähnliche Zellverbände in Zellkultur, bei denen sich verschiedene Zelltypen so organisiert haben, wie es näherungsweise für das entsprechende Organ im Körper typisch ist. Sie weisen dabei drei Merkmale auf: Selbstorganisation, Vielzelligkeit und Funktionsfähigkeit. Die Bandbreite der Organe, die mit Organoiden erforscht werden können, wächst rapide an und umfasst u. a. Gehirn, Darm, Niere, Magen, Pankreas, Lunge, Leber, Prostata, Speiseröhre, Gallenblase

1 Teile dieses Textes sind entnommen aus Zenke et al. (2018a), insbesondere aus Zenke, Marx-Stölting, Schickl (2018b): Aktuelle Entwicklungen der Stammzellforschung: eine Einleitung, und aus Bartfeld et al. (2020a), insbesondere aus Bartfeld, Schickl, Pichl, Osterheider, Marx-Stölting (2020b): Organoide in Forschung und Anwendung: eine Einführung.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

und den weiblichen Reproduktionstrakt. Daneben kann auch der Embryo durch sogenannte Embryoide modelliert werden.

Stammzellen und Organoide werden hier gemeinsam betrachtet, da Stammzellen verwendet werden, um Organoide im Labor wachsen zu lassen. In der Kombination von Stammzell- und Organoidforschung ergeben sich neue und bisher ungeahnte Möglichkeiten für die Entwicklungsbiologie, die biomedizinische Grundlagenforschung, die Medikamentenentwicklung und regenerative Medizin sowie die Gen- und Biotechnologie. Auch haben diese z. T. revolutionären Entwicklungen einen maßgeblichen Einfluss auf den Erkenntnisgewinn über die Entwicklung von Organen und Organismen, die Modellierung von Krankheiten im Labor und die personalisierte Medizin, und stehen damit im Fokus des wissenschaftlichen, medizinischen und öffentlichen Interesses. Daraus ergeben sich wissenschaftliche, medizinische, ethische, rechtliche und gesellschaftliche Herausforderungen, die bereits jetzt absehbar sind, zeitnah adressiert werden müssen und auch einen gesellschaftlichen Diskurs erfordern.

Dieser Beitrag kann und will nicht die komplette Bandbreite der Stammzell- und Organoidforschung abbilden, sondern einige ausgewählte Stammzelltypen und Organoidmodelle vorstellen. Ziel ist, über den gegenwärtigen Sachstand zu berichten und zukünftige Entwicklungen und Perspektiven der Stammzell- und Organoidforschung aufzuzeigen.

5.2 Stammzellen

5.2.1 Adulte und pluripotente Stammzellen

Stammzellen können entsprechend ihrem Entwicklungspotenzial unterschieden werden, sowie danach, ob sie natürlich vorkommen („konventionelle Stammzellen“) oder künstlich hergestellt („engineered“) werden.

Die „konventionellen“ Stammzellen werden nach ihrem jeweiligen Entwicklungspotenzial klassifiziert: Totipotente Stammzellen der befruchteten Eizelle (Zygote) besitzen die Fähigkeit, alle Zelltypen des Embryos inklusive der extraembryonalen Zellen (Plazenta) und somit einen ganzen Organismus hervorzubringen. Nach der Befruchtung induzieren maternale (mütterliche) Faktoren in der Zygote die epigenetische Reprogrammierung der Genome von Eizelle (Oozyte) und Spermium, und etablieren so die Fähigkeit der Totipotenz. Die epigenetische Prägung von Eizelle und Spermium, d. h. die biochemischen Veränderungen der DNA und der Verpackung der DNA (Chromatin), haben einen Einfluss auf die Genregulation und die Spezialisierung der Zellen (zur Epigenetik siehe Walter/Gasparoni, Kap. 3). Diese Prägung muss daher zurückge-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

setzt werden, um wieder einen Zellzustand zu erreichen, aus dem heraus alle Zelltypen des Körpers und sogar ein ganzer Organismus (Totipotenz) gebildet werden können. Mit zunehmenden Teilungen verlieren die Tochterzellen ihr Entwicklungspotenzial und damit ihre Totipotenz bereits in den ersten Tagen nach der Befruchtung.

Pluripotente embryonale Stammzellen (ES-Zellen) kommen im sich entwickelnden Embryo in einem definierten Entwicklungszustand (Blastozystenstadium, 5–6 Tage nach der Befruchtung) vorübergehend (transient) vor. ES-Zellen sind in der Lage, Zellen aller drei Keimblätter des Embryos (Endoderm, Mesoderm und Ektoderm)[2] zu bilden und können somit in alle über 200 Zelltypen unseres Körpers (einschließlich der Keimbahnzellen: Eizelle bzw. Spermien) ausdifferenzieren (Pluripotenz).

Multipotente adulte (auch somatische oder gewebespezifische) Stammzellen sind dagegen in ihrem Differenzierungspotenzial bereits auf die Bildung spezifischer Organe oder Gewebe festgelegt und können nur Zelltypen des jeweiligen Organsystems oder Gewebes hervorbringen. So differenzieren etwa neuronale Stammzellen in Neurone und andere Zellen des Nervensystems, aber nicht in andere Körperzellen. In unserem Organismus sind multipotente Stammzellen wichtig für die Regeneration und Reparatur von Geweben und Organen. Blutbildende Stammzellen sind bislang der am besten erforschte multipotente adulte Stammzelltyp. Die Transplantation von Blutstammzellen ist ein seit Jahrzehnten etabliertes und gut erprobtes Behandlungsverfahren in der Medizin, z. B. bei Leukämien (Blutkrebs). Ein weiteres wichtiges Beispiel für adulte Stammzellen sind mesenchymale Stammzellen (Bindegewebsstammzellen, auch mesenchymale Stromazellen genannt), die inzwischen zur Behandlung von Knochen- und Knorpeldefekten klinisch erprobt werden.

5.2.2 Künstliche humane Stammzellen – Stammzell-Engineering

Durch die neuen Erkenntnisse der Entwicklungs- und Molekularbiologie ist es nun in zunehmendem Maße möglich, Stammzellen im Labor künstlich aus adulten Zellen, d. h. aus normalen Körperzellen ohne Stammzelleigenschaften, herzustellen. Dieser Prozess wird als Reprogrammierung bezeichnet. Humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) sind solche durch Reprogrammierung hergestellte Zellen (Takahashi/Yamanaka, 2006), die z. B. aus Haut- oder Blutzellen relativ einfach und

2 Während der Embryonalentwicklung entstehen im Embryo aus seinen Zellschichten die drei Keimblätter: Ektoderm (Außenschicht), Mesoderm (Mittelschicht) und Endoderm (Innenschicht). Jedes dieser Keimblätter bildet bestimmte Gewebe und Organe aus. So werden etwa Lunge und Darm vom Endoderm gebildet. Wenn ES-Zellen die Zellen aller drei Keimblätter bilden können, so können damit theoretisch Zellen aller Organe und alle Zelltypen unseres Körpers gebildet werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

schnell generiert werden können. HiPS-Zellen haben ähnliche Eigenschaften wie hES-Zellen: HiPS-Zellen sind erstens – ähnlich wie hES-Zellen – immortal, d. h. sie können als hiPS-Zellen unendlich vermehrt werden, sodass hier große Zellmengen hergestellt werden können. Zweitens, können sich hiPS-Zellen in Zellen aller drei Keimblätter, d. h. in alle Zelltypen unseres Körpers, ausdifferenzieren (Pluripotenz). HiPS-Zellen haben das gleiche Genom wie die zur Reprogrammierung verwendeten Körperzellen des Individuums bzw. der Patientin oder des Patienten, inklusive individueller und/oder krankheitsspezifischer Mutationen, sodass hiermit patienten- und krankheitsspezifische Zellen erhalten werden können.

Analog zur iPS-Technologie gibt es heute eine breite Palette an Reprogrammierungsstrategien, von der Reprogrammierung zur Pluripotenz bis zur Umprogrammierung von adulten Zellen zu spezifischen Zellen unter Umgehung des pluripotenten Stadiums („direkte Reprogrammierung“ oder „Transdifferenzierung“). Bei der sogenannten direkten Reprogrammierung werden – ähnlich wie bei der iPS-Reprogrammierung – bestimmte Kombinationen von Transkriptionsfaktoren, aber auch RNA, Proteine, spezifische Faktoren und Kulturbedingungen verwendet, um einen neuen Zelltyp herzustellen. So können z. B. Fibroblasten (Bindegewebszellen) direkt zu neuronalen Zellen (Nervenzellen, Neuronen) oder neuralen Stammzellen umprogrammiert werden. Die resultierenden Zellen werden dann als „induzierte Neurone“ bzw. „induzierte neurale Stammzellen“ bezeichnet. Auch induzierte Herzmuskelzellen konnten durch direkte Reprogrammierung mit einer hierfür spezifischen Kollektion an Transkriptionsfaktoren gewonnen werden.

Eine weitere bahnbrechende Entwicklung der letzten Jahre hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Stammzellforschung: Genome-Editing mit CRISPR/Cas. Genome-Editing bezeichnet Verfahren, bei denen einzelne DNA-Abschnitte, aber auch größere Genbereiche aus dem Genom gezielt herausgeschnitten oder durch andere DNA-Abschnitte ersetzt werden (siehe auch Fehse, Kap. 6, sowie Fehse et al., Kap. 9). Genome-Editing ist im Zusammenhang mit Stammzellen besonders interessant, da die eingefügte Veränderung der DNA erstens bei der Vermehrung von Stammzellen an die Tochtergenerationen weitergegeben wird und zweitens auch erhalten bleibt, wenn Stammzellen differenzieren und spezialisierte Zelltypen ausbilden.

So werden in einem mehrstufigen Verfahren Stammzellen in Zellkulturen zuerst mit den Methoden des Genome-Editing modifiziert, dann vermehrt und in einem nächsten Schritt in den gewünschten Zelltyp differenziert. Dieser Prozess ist für embryonale und adulte Stammzellen möglich und auch für künstlich hergestellte Stammzelltypen, wie z. B. hiPS-Zellen. Genome-Editing wird u. a. für die Herstellung von Krankheitsmodellen für die Medikamentenentwicklung genutzt. So werden krankheitsspezifische

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Mutationen in hiPS-Zellen zunächst repariert oder eingefügt, sodass hiPS-Zellen mit und ohne Mutationen entstehen. Solche Zellen werden als isogen bezeichnet, da sie bis auf das veränderte Gen genetisch gleich sind. Die hiPS-Zellen mit und ohne Mutationen werden anschließend in die gewünschten Zellen differenziert, die dann für die Erprobung von Medikamenten genutzt werden. Auf diese Weise entstehen patientenspezifische Krankheitsmodelle. Auch die Rückführung von genetisch modifizierten Stammzellen in den Körper im Rahmen der somatischen Gentherapie wird klinisch erprobt.

5.2.3 Blutbildende/hämatopoetische Stammzellen

Das hämatopoetische (blutbildende) System (Hämatopoese) ist eines der am besten untersuchten Stammzellsysteme. Die hämatopoetischen Stammzellen (Blutstammzellen) befinden sich im Knochenmark und bilden alle Zelltypen des Blut- und Immunsystems: rote Blutzellen (Erythrozyten) und weiße Blutzellen (Leukozyten) sowie Blutplättchen (Thrombozyten). Die reifen Blutzellen haben nur eine begrenzte Lebensdauer und müssen daher fortlaufend ersetzt und nachgebildet werden. Das blutbildende System ist dabei hierarchisch aufgebaut: Hämatopoetische Stammzellen stehen an der Spitze einer Differenzierungskaskade, die über begrenzt teilungsfähige Vorläuferzellen bis hin zu den verschiedenen reifen Blutzelltypen führt. Einzelzellanalysen (siehe Walter/Schickl, 2019, und Fehse et al., Kap. 9) haben nun gezeigt, dass das Potenzial von hämatopoetischen Stammzellen, einen bestimmten reifen Blutzelltyp zu ergeben, bereits auf der Ebene der Stammzellen angelegt sein kann. Auch ist die Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen zu reifen Blutzellen eher ein dynamischer und kontinuierlicher Entwicklungsprozess als – wie bisher angenommen – ein Durchlaufen diskreter Entwicklungsstufen (Laurenti/Göttgens, 2018). Ist die Entwicklung von Blutstammzellen zu reifen Blutzellen gestört, so kann dies zu Leukämien (Blutkrebs) führen.

Blutstammzellen werden bereits seit vielen Jahren routinemäßig in der Klinik für die Stammzelltransplantation genutzt (Müller-Röber et al., 2015). Auch werden erste klinische Studien mit durch CRISPR/Cas-Editing modifizierten Blutstammzellen bei der Sichelzellanämie durchgeführt. Allerdings ist die Vermehrbarkeit von Blutstammzellen im Labor unter Beibehaltung des multipotenten Stammzellpotenzials zurzeit aus noch nicht verstandenen Gründen begrenzt. Diese Fragestellung wird nach wie vor intensiv erforscht (siehe unten).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

5.2.4 Stammzellen aus Nabelschnurblut

Stammzellen können nach der Geburt aus dem Blut der Nabelschnur entnommen und für einen späteren Einsatz eingefroren werden. Nabelschnurblutstammzellen können entweder kostenpflichtig für den Eigenbedarf bei einer privaten Blutbank eingelagert oder aber an eine gemeinnützige öffentliche Blutbank gespendet werden. Nabelschnurblutstammzellen enthalten u. a. hämatopoetische Stammzellen, die zur Behandlung von Bluterkrankungen transplantiert werden. Ein Vorteil der Nabelschnurstammzellen gegenüber adulten Stammzellen von Knochenmarkspenderinnen oder Knochenmarkspendern ist eine bessere Immunverträglichkeit des Transplantats. Nachteilig ist jedoch, dass im Nabelschnurblut nur eine begrenzte Anzahl von Stammzellen vorhanden ist und diese bisher nicht effizient vermehrt werden können. Es ist daher ein erklärtes Ziel der Stammzellforschung, die Nutzbarkeit von Nabelschnurblutstammzellen für die medizinische Therapie zu verbessern.

5.2.5 Mesenchymale Stammzellen

Mesenchymale Stammzellen (Bindegewebsstammzellen, auch mesenchymale Stromazellen genannt) sind multipotente Stammzellen und können in die verschiedenen Zelltypen des Körperskeletts (Knorpel, Knochen, Sehnen, Bänder und Fettgewebe) differenzieren. Mesenchymale Stammzellen kommen wie hämatopoetische Stammzellen im Knochenmark vor, aber auch im Nabelschnurblut oder Fettgewebe, und können so relativ einfach gewonnen werden. Ihre therapeutische Anwendung ist bereits – ähnlich wie bei den Blutstammzellen – weit vorangeschritten und umfasst in erster Linie die Behandlung von Knochen- und Knorpelschäden, aber auch die Behandlung von Immunerkrankungen. Das Potenzial mesenchymaler Stammzellen zur Therapie weiterer Erkrankungen wird derzeit in einer Vielzahl von klinischen Studien erforscht.[3]

5.2.6 Neurale Stammzellen

Neurale Stammzellen sind multipotente Stammzellen des Nervensystems und können in die verschiedenen spezialisierten neuralen Zelltypen differenzieren, wie z. B. in Neurone, Astrozyten und Oligodendrozyten. Während der Embryonalentwicklung generieren neurale Stammzellen die verschiedenen Zelltypen des zentralen und peripheren Nervensystems (Neurogenese). Im erwachsenen Organismus befinden sich die

3 Siehe unter: https://clinicaltrials.gov [23.06.2021] und https://www.clinicaltrialsregister.eu [23.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

neuralen Stammzellen hauptsächlich in zwei hochspezialisierten diskreten Regionen des Gehirns, der subventrikulären und der subgranulären Zone. Hier sind neurale Stammzellen wichtig für das Aufrechterhalten der Gehirnfunktion und die Regeneration der Nervenzellen im Gehirn z. B. nach Verletzungen.

Neurale Stammzellen werden im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Parkinson-Krankheit und Alzheimer-Krankheit, besonders intensiv erforscht. Erklärtes Ziel dieser Studien ist, die Mechanismen der Krankheitsentstehung und -progression zu verstehen und die Erkrankungen mittels einer zellbasierten Therapie behandeln zu können. Die Gewinnung von neuralen Stammzellen aus Gehirngewebe von Patientinnen und Patienten ist schwierig und oft auch aus ethischen Gründen nicht möglich, sodass hier andere Wege beschritten werden: Erstens, die Differenzierung von pluripotenten Stammzellen (hES-Zellen und hiPS-Zellen) in neurale Stammzellen und weiter in die gewünschten spezialisierten neuralen Zelltypen; zweitens die Transdifferenzierung von normalen Körperzellen (somatischen Zellen, wie z. B. Fibroblasten) direkt zu neuronalen Zellen oder zu neuralen Stammzellen (induzierte Neurone bzw. induzierte neurale Stammzellen; siehe oben), die dann weiter in die gewünschten spezialisierten neuralen Zelltypen differenziert werden. Dies geschieht oft im Rahmen dreidimensionaler Zellaggregate (Spheroide, Organoide; siehe unten), da so die natürliche Umgebung neuraler Zellen besser abgebildet wird. Auch wird die Wirksamkeit der Transplantation von aus hES-Zellen abgeleiteten Neuronen bei der Parkinson-Krankheit in ersten klinischen Studien erprobt.[4]

5.3 Organoide

5.3.1 Organoide aus adulten und pluripotenten Stammzellen

Organoide können sowohl aus gewebespezifischen adulten Stammzellen als auch aus pluripotenten Stammzellen (hES-Zellen oder hiPS-Zellen) hergestellt werden. Die Verwendung von adulten bzw. pluripotenten Stammzellen für Organoide erfordert unterschiedliche Kulturbedingungen, was mit jeweiligen Vor- und Nachteilen einhergeht.

Adulte Stammzellen sind bereits in ihrem Differenzierungspotenzial auf die Bildung spezifischer Organe oder Gewebe festgelegt und können nur Zelltypen des jeweiligen Organsystems oder Gewebes hervorbringen (siehe oben). Bei der Gewinnung von Organoiden aus adulten Stammzellen geht es daher darum, die normale Entwicklung des jeweiligen Organsystems in der Kulturschale nachzuvollziehen, indem die Umgebung des

4 Siehe unter: https://clinicaltrials.gov [23.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Körpers nachgebildet wird. Dies geschieht z. B. durch die Verwendung von spezifischen Kulturbedingungen oder die Zugabe einer dreidimensionalen Gerüststruktur (Matrix) und von speziellen Signalstoffen. So erfordert die Differenzierung einer Darmepithelstammzelle zu Darmepithel in unserem Körper eine bestimmte dreidimensionale Umgebung und spezielle Signalstoffe. Entsprechend führt die Zugabe dieser Signalstoffe zu Darmepithelstammzellen in der Kulturschale mit dreidimensionaler Matrix – wie in unserem Körper – zur Bildung von neuem Darmepithel, einem Darmorganoid.

Die Bildung von Organoiden aus pluripotenten Stammzellen folgt einem ähnlichen Prinzip: auch hier wird die natürliche Umgebung der Stammzelle in der Kulturschale nachgeahmt. Pluripotente Stammzellen haben ein sehr viel breiteres Spektrum an Differenzierungsmöglichkeiten als adulte Stammzellen, sodass bei ihrer Entwicklung zu Organoiden eine ganze Reihe von Entwicklungsschritten durchlaufen werden müssen. Dafür werden die Kenntnisse der Embryonalentwicklung genutzt: In aufeinander folgenden Schritten werden definierte Signalstoffe hinzugegeben, die auch im Körper dafür sorgen, dass die pluripotenten Stammzellen eine bestimmte Entwicklungsrichtung einschlagen. So wie aus Stammzellen in einem frühen Embryo erst nach vielen Entwicklungsschritten eine Darmwand wird, wird auch in der Zellkultur erst nach einigen Wochen aus pluripotenten Stammzellen eine Darmstammzelle, die dann ein Darmorganoid hervorbringt.

Die Verwendung von adulten bzw. pluripotenten Stammzellen unterscheidet sich nicht nur in der Kultivierung der Organoide, sondern auch in ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen. Die Organoide aus adulten Stammzellen können bisher nur aus Epithel generiert werden und bleiben auch nur Epithel; so generiert eine adulte Darmepithel-Stammzelle eben Darmepithel, aber kein Bindegewebe. Bei den aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Organoiden ist das anders: Sie können auch andere Zelltypen enthalten, sind komplexer und heterogener – z. B. enthalten die so gewonnenen Darmorganoide auch Bindegewebe. Pluripotente Stammzellen können dadurch zu so unterschiedlichen Organoiden wie Darmorganoiden, Hirnorganoiden und daneben auch zu Embryoiden differenziert werden. Hirnorganoide und Embryoide werden dagegen aus adulten Stammzellen bisher nicht erhalten.

Allerdings können derzeit noch nicht alle Organe in Form von Organoiden nachgebildet werden, und die bereits entwickelten Organoide bilden nicht immer alle Zelltypen eines Organs ab. Beispielsweise ist ein Darm umgeben von Blutgefäßen und Nerven, die aber im Organoid nicht enthalten sind. Abhängig von der Fragestellung kann das die Übertragbarkeit von Forschungsergebnissen auf ein im Körper befindliches Organ erheblich einschränken. Großes Potenzial hat daher die nächste Generation von Organoiden, die komplexer und reifer sein werden und die jeweiligen Organe besser

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

nachahmen können, z. B. dadurch, dass sie Blutgefäße, Immunzellen oder Nervengewebe enthalten. Neuere Forschungsansätze untersuchen darüber hinaus Wechselwirkungen zwischen Organen mittels der Multi-Organ-on-a-Chip-Technologie, bei der unterschiedliche Organoide auf einem Chip miteinander verknüpft werden (z. B. Leber-, Nieren- und Lungenorganoide). Zudem können verschiedene Organoide, beispielsweise Organoide verschiedener Hirnareale, zu sogenannten „Assembloiden" zusammengesetzt werden. Auf diese Weise kann dann auch das Zusammenspiel verschiedener Zelltypen und Regionen bei der Organentwicklung und bei Multiorganerkrankungen untersucht werden.

5.3.2 Stammzellen und Organoide als Krankheitsmodelle

Stammzellen und Organoide ermöglichen die wissenschaftliche Erforschung der menschlichen Entwicklung und Physiologie, der Organentwicklung und -regeneration in einem zuvor nicht gekannten Ausmaß und mit hoher Präzision. Dies gilt sowohl für normale physiologische, also „gesunde" Bedingungen wie auch für pathologische, also „krankhaft" veränderte Bedingungen. Zudem hat sich das Spektrum der Organe, die mit Organoiden erforscht werden können, in den letzten Jahren kontinuierlich erweitert. Es ist davon auszugehen, dass sich dieser Trend in Zukunft fortsetzen wird.

Organoide aus gesunden menschlichen Zellen enthalten viele der in einem Organ vorkommenden Zelltypen und weisen eine stabile Genotyp-Phänotyp-Beziehung sowie Aspekte der Architektur, Physiologie und Funktion des menschlichen Organs auf. Aus diesen Gründen können viele komplexe Vorgänge gut mit Organoiden erforscht werden. In der Grundlagenforschung gehören dazu z. B. Untersuchungen der menschlichen Embryonalentwicklung, Organentwicklung (Organogenese) und der Aufrechterhaltung der Organfunktion.

Stammzellen und Organoide werden sowohl aus gesundem als auch aus erkranktem Gewebe hergestellt und eignen sich daher als Krankheitsmodelle für die Erforschung einer breiten Palette von Erkrankungen: genetisch bedingter Krankheiten mit vererbbaren Mutationen, onkologischer Erkrankungen mit erworbenen Mutationen und auch von Stoffwechsel- und Infektionskrankheiten. Im Rahmen der personalisierten Medizin werden patienteneigene autologe Organoide und aus Stammzellen abgeleitete Zellen dazu genutzt, verschiedene Medikamente vor einer Verabreichung zu testen, und so das für die Patientin bzw. den Patienten am besten geeignete Medikament auszuwählen. Im Fall der Mukoviszidose, einer angeborenen Stoffwechselerkrankung, werden aus Patientenzellen entwickelte Organoide bereits zu diesem Zweck genutzt. Diese prognostische Anwendung ist bereits Teil des niederländischen Gesundheitssystems.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Ein besonderes Interesse gilt Organoiden aus humanen pluripotenten Stammzellen (hES-Zellen und iPS-Zellen). Die Gründe hierfür sind: erstens der mangelnde Zugang zu primärem gesundem und erkranktem Gewebe von Patientinnen und Patienten und zweitens das pluripotente und damit besonders breite Differenzierungspotenzial von hES-Zellen und iPS-Zellen und damit die Möglichkeit, verschiedene Organoidtypen aus ein und derselben Ausgangszellpopulation herzustellen.

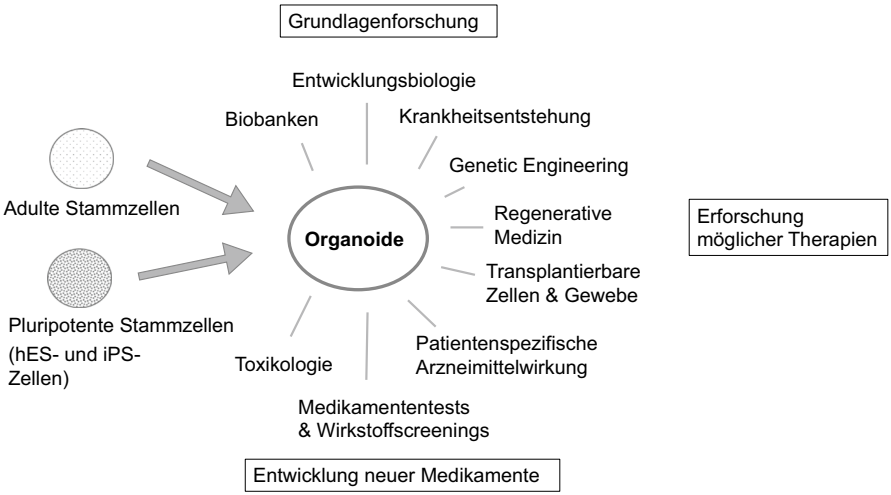
Hierbei werden Blut- oder Bindegewebszellen von Patientinnen und Patienten in hiPS-Zellen reprogrammiert. Diese patienten- und krankheitsspezifischen hiPS-Zellen enthalten das individuelle genetische Profil der Patientin bzw. des Patienten und die die Erkrankung auslösenden Mutation(en) wie auch andere mit der Erkrankung assoziierte Mutationen. Diese hiPS-Zellen werden zunächst vermehrt und dann in den gewünschten Zelltyp und/oder das gewünschte Organoid differenziert, z. B. in neurale Zellen und Hirnorganoide, und für die Medikamententestung, z. B. von Psychopharmaka, eingesetzt. Die gleichen hiPS-Zellen können auch in Herzmuskelzellen und Leberzellen und die entsprechenden Organoide differenziert werden, um die mögliche Toxizität des Medikaments für Herzmuskelzellen und die Metabolisierung des Medikaments durch Leberzellen auf dem für die Patientin bzw. den Patienten spezifischen genetischen Hintergrund zu bestimmen. Dieser Bereich der personalisierten Medizin wird als Begleitdiagnostik bezeichnet und erlebt gegenwärtig eine rasante Entwicklung.

Zusätzlich werden Stammzellen und Organoide in „lebenden Biobanken" erfasst und eingelagert.[5] Eingelagerte Stammzellen können jederzeit aufgetaut und erneut vermehrt oder auch in Organoide differenziert werden. Auch Organoidbiobanken wurden bereits weltweit für viele Organe aufgebaut, beispielsweise gibt es Biobanken von Darmorganoiden, Leberorganoiden und Organoiden der Nieren- und Harnwege. Sie können jeweils Organoide von mehreren Hundert Patientinnen und Patienten umfassen. Je nach wissenschaftlicher bzw. medizinischer Fragestellung können entweder spezielle Gruppen von Organoiden aufgetaut werden oder ganze Biobanken. Diese Banken haben eine besondere Bedeutung für die Medikamententestung: Die gelagerten Organoide können verwendet werden, um nach neuen Medikamenten zu suchen (Screening) oder die Bedeutung eines Medikaments für eine Gruppe von Patientinnen und Patienten zu testen (patientenspezifische Wirksamkeit); sie können auch für die Toxikologie eingesetzt werden.

5 Siehe unter: https://ebisc.org [23.06.2021] und https://huborganoids.nl [23.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Abbildung 1: Einsatzmöglichkeiten von aus Stammzellen abgeleiteten Organoiden[6]



5.3.3 Stammzellen und Organoide für die regenerative Medizin

Die Verwendung von Stammzellen in der regenerativen Medizin ist bei einigen Stammzelltypen, wie den Blutstammzellen, bereits klinische Routine (siehe oben). Gleichzeitig ist die Entwicklung weiterer Stammzelltypen für die Transplantation und die regenerative Medizin weiterhin ein zentrales Ziel der Stammzellforschung. Mit den Fortschritten in der Organoidtechnologie rückt die Transplantation von Organoiden oder von aus Organoiden abgeleiteten Zellen in der Zellersatz- und regenerativen Therapie in den Fokus. Dabei sind Transplantate sowohl aus eigenem (autologem) als auch fremdem (allogenem) Material denkbar. Die Organoidtechnologie würde hier dazu genutzt werden, den gewünschten Zelltyp in der für eine Transplantation notwendigen Reife und Menge herzustellen.

Diese Entwicklungen sind bei der Transplantation des retinalen Pigmentepithels zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) besonders weit vorangeschritten und werden weltweit in klinischen Studien untersucht.[7] AMD ist eine Erkrankung der Augennetzhaut und mit 32 % der Neuerblindungen die häufigste Ursache für Erblindung im Erwachsenenalter. Sie betrifft in Deutschland schätzungsweise 2 Millionen Menschen.[8]

6 Die beiden Abbildungen stammen von Lilian Marx-Stölting.

7 Siehe unter: https://clinicaltrials.gov [23.06.2021].

8 Siehe unter: https://de.wikipedia.org/wiki/Makuladegeneration [23.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Bedeutsam in diesem Kontext ist dann auch, dass Stammzellen mit den Methoden des Genome-Editing besonders leicht modifiziert werden können, um z. B. (die) krankheitsauslösende(n) Mutation(en) zu korrigieren (siehe oben). Die auf diese Weise „reparierten" Stammzellen sind dann das Ausgangsmaterial für gesunde Organoide für die Transplantation. Erste Experimente im Tiermodell lieferten bereits vielversprechende Ergebnisse; weitere Studien zur Funktionalität von Organoiden in vivo sind jedoch nötig. Auch ist es bis zur Transplantation eines aus Stammzellen und/oder Organoiden abgeleiteten transplantierbaren Organs noch ein weiter Weg.

In diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung sind sogenannte ungeprüfte Stammzelltherapien, die in zunehmendem Maße über das Internet international kommerziell angeboten werden. Ungeprüfte Stammzelltherapien sind stammzellbasierte Therapien, die nicht im Rahmen klinischer Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurden und deren Wirkstoffe daher keine behördliche Zulassung haben. Oft werden hier stammzellbasierte Therapien mit ein und demselben Verfahren für eine ganze Palette von schwersten und bisher nicht oder nur ungenügend therapierbaren Erkrankungen angeboten. Es fehlen Informationen zu den verwendeten Zellen, ihrer Anwendung und ihrer Wirkungsweise. Diese Angebote beziehen sich auf das stammzelleigene Regenerationspotenzial und wollen Menschen in häufig verzweifelten Lebenssituationen ansprechen. Die sich aus ungeprüften Stammzelltherapieangeboten ergebende Problematik wird in zunehmendem Maße international und national von Stammzellforscherinnen und -forschern wahrgenommen und diskutiert. Die Internationale Gesellschaft für Stammzellforschung (International Society for Stem Cell Research, ISSCR), das Deutsche Stammzellnetzwerk (German Stem Cell Network, GSCN) und das Stammzellnetzwerk NRW haben webbasierte Informationsplattformen eingerichtet, auf denen sich Patientinnen und Patienten über zugelassene Stammzelltherapien und Risiken ungeprüfter Stammzelltherapien informieren können.[9]

5.3.4 Embryoide

In den letzten Jahren wurden aus Maus und humanen pluripotenten Stammzellen komplexe, organisierte Strukturen gebildet, die sehr frühen Stadien von Embryonen ähnlich sind. Die Forschung an Mausstammzellen ist dabei erheblich weiter als die an humanen Stammzellen. Manche Forscherinnen und Forscher gehen davon aus, dass es in absehbarer Zeit möglich sein wird, Strukturen zu schaffen, die nicht mehr von

9 Siehe unter: https://de.gscn.org/Portals/0/Dokumente/Material/isscr_germanguidelines.pdf [23.06.2021], https://de.gscn.org/de/ZUSTAMMZELLEN/Patienteninformationen.aspx [23.06.2021] und https://www.stammzellen.nrw.de/informieren/patienteninformation [23.06.2021].

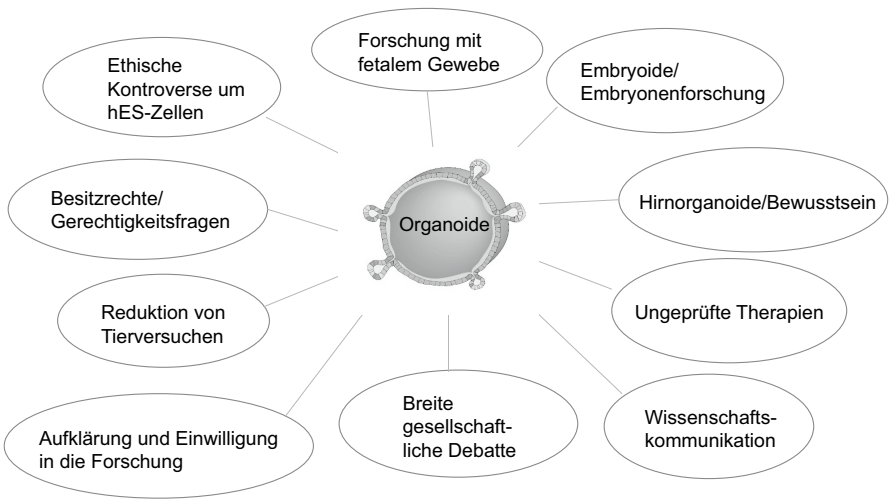
https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

einem Embryo unterscheidbar sind. Die neuen Entitäten werden u. a. als „synthetische Embryonen", „Embryoide" oder auch „Blastoide" bezeichnet. Diese sollten nicht verwechselt werden mit den schon lange bekannten „Embryoid Bodies, EBs", die als undifferenzierte Aggregate von pluripotenten Stammzellen weniger komplex und organisiert sind, und eine Vorstufe von Embryoiden bilden können. Aufgrund der Ähnlichkeit von Embryoiden mit menschlichen Embryonen werden diese derzeit in Übereinstimmung mit den rechtlichen Regularien vieler Länder zu menschlichen Embryonen nicht länger als 14 Tage kultiviert. Es ist aber eine offene Frage, wie Embryoide ontologisch einzustufen sind (so wie menschliche Embryonen oder anders?), wie sie entsprechend bezeichnet werden sollten und welcher normative Status ihnen zugeschrieben werden sollte (siehe dazu weiter unten).

Diese offenen ethischen Fragen müssen auf der Basis einer interdisziplinären und gesamtgesellschaftlichen Debatte diskutiert werden, um politisch wie rechtlich konsensfähige Lösungen zu finden.

5.4 Ethische und rechtliche Einordnung der Forschung an Stammzellen und Organoiden

Abbildung 2: Ethische Aspekte im Bereich Organoide



https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

5.4.1 Adulte und pluripotente Stammzellen

Adulte Stammzellen, wie Blutstammzellen und mesenchymale Stammzellen, haben in der Öffentlichkeit ein positives Image und sind ethisch und rechtlich wenig umstritten. Dies gilt auch für die Forschung an hiPS-Zellen. Die Forschung an hES-Zellen hingegen wird in Deutschland aufgrund der Herkunft der Zellen als ethisch problematisch angesehen und die Gewinnung von hES-Zellen ist in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) verboten. Die Forschung an im Ausland generierten und nach Deutschland importierten hES-Zellen ist zwar seit dem 01.01.2002 nach dem Stammzellgesetz (StZG) zulässig, aber nur in begründeten Ausnahmefällen, und unter strengen Voraussetzungen und nur für Forschungszwecke.

Die in Deutschland gängige Annahme, dass die Forschung mit hiPS-Zellen eine Alternative zur Forschung mit hES-Zellen darstelle, hat sich in der Praxis allerdings nicht bestätigt. Zwar hat sich der Forschungsfokus seit der Entdeckung von hiPS-Zellen verschoben und hiPS-Zellen sind in Deutschland und auch weltweit in vielen Fällen zum primären Forschungsobjekt geworden. Allerdings sind hES-Zellen zum einen oft auch noch alleiniger Forschungsgegenstand. Zum anderen werden hiPS-Zellen und hES-Zellen häufig gemeinsam untersucht, da hES-Zellen international weiterhin als Referenz für die Pluripotenz gelten, u. a. weil das Forschungsgebiet der hiPS-Zellen jünger ist und hES-Zellen besser erforscht sind. Die hiPS-Zell-Forschung ist daher nach wie vor auf die hES-Zell-Forschung angewiesen und wird dies auch noch lange sein.

Des Weiteren sind inzwischen neuere, sogenannte „naive" hES-Zellen verfügbar, die einen im Vergleich zu konventionellen, sogenannten „primed" hES-Zellen weniger weit differenzierten Zustand haben. Eine Forschung an naiven hES-Zellen ist in Deutschland allerdings ebenfalls durch das StZG verboten, da naive hES-Zellen erst nach dem geltenden Stichtag, bis zu dem der Stammzellimport zulässig ist (01.05.2007), beschrieben und gewonnen wurden. Auch neuere hES-Zellen für die klinische Anwendung, sogenannte „clinical-grade" hES-Zellen, wurden nach dem Stichtag gewonnen, wodurch ihr Import sowie ihre Verwendung in Deutschland ebenfalls verboten sind.

Inzwischen mehren sich die Stimmen, die eine grundlegende Revision des Stammzellgesetzes fordern. So wird die Stichtagsregelung ebenso kritisiert wie das aufwendige Genehmigungsverfahren. Beides ist auch verfassungsrechtlich problematisch, da die im Grundgesetz verankerte Forschungsfreiheit eingeschränkt wird. Auch hat in den vergangenen Jahren die Anzahl klinischer Studien im Ausland deutlich zugenommen, bei denen die therapeutische Wirksamkeit von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen bei schwerwiegenden Erkrankungen untersucht wird. Vor diesem Hintergrund erscheint die Begrenzung der Verwendung von hES-Zellen in Deutschland allein auf die Forschung nicht mehr haltbar. Der Gesetzgeber in Deutschland sollte, schon wegen des

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Grundrechts auf Leben und körperliche Unversehrtheit, Patientinnen und Patienten im Inland diese künftigen Therapien nicht vorenthalten.

5.4.2 Organoide und Embryoide

Organoide aus adulten Stammzellen sind ähnlich wie die adulten Stammzellen selbst ethisch und rechtlich wenig umstritten. Das liegt wahrscheinlich auch daran, dass ethisch und rechtlich sensible Strukturen wie das Gehirn oder ein Embryo nicht mit ihnen nachzubilden sind. Diskutiert wird aber der Umgang mit Spendermaterial und -daten auch im Rahmen von Biobanken.

Bei Organoiden aus pluripotenten Stammzellen stehen Hirnorganoide, Assembloide, die Erzeugung von Mensch-Tier-Chimären ebenso wie der Umgang mit Embryoiden im Fokus der Diskussion. Aktuell sind Hirnorganoide noch weit von einem komplexen, menschlichen Gehirn entfernt. Aber es wurde vielfach die Frage aufgeworfen, ob in Zukunft komplexere Hirnorganoide oder miteinander fusionierte Organoide verschiedener Hirnareale (sogenannte „Assembloide") ein Bewusstsein entwickeln könnten, und wenn, wie ein solches messbar wäre und welche ethisch-rechtlichen Schutzansprüche dann ggf. daraus abzuleiten wären (zur rechtlichen Einordnung von Hirnorganoiden siehe Taupitz, Kap. 15). Aus derzeitiger Sicht ist den jetzigen Hirnorganoiden die Kapazität zu einer solchen Bewusstseinsentwicklung oder Schmerzempfindung deutlich abzusprechen.

Werden humane Hirnorganoide in lebende Säugetiere (z. B. Ratten, Mäuse, ggf. auch größere Säugetiere) transplantiert, also „Mensch-Tier-Chimären" erzeugt, wird die Frage aufgeworfen, inwieweit dies die Kapazitäten hinsichtlich Intelligenz und Leidensfähigkeit verändern könnte und welche Konsequenzen daraus zu ziehen wären. Mit wachsender Komplexität der Hirnorganoide, Assembloide und Chimären, müssen in Zukunft diese ethischen Fragen weiter diskutiert werden.

Bei den Embryoiden wird international anhand der Komplexität und dem Potenzial differenziert. Die ISSCR unterscheidet in den 2021 herausgegebenen Leitlinien zum Umgang mit Stammzellen, Organoiden und Embryomodellen zwei Typen von Embryoiden.[10] Auf der einen Seite stehen Strukturen, die alle Gewebe enthalten bzw. hervorbringen können, die aus der befruchteten Eizelle entstehen, dem sogenannten „Konzeptus". Ein kompletter Konzeptus enthält den Embryo, die Plazenta und andere extraembryonale Gewebe. Die Modelle enthalten entsprechend embryonale und extra-

10 Siehe unter: www.isscr.org/policy/guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation [23.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

embryonale Zellen, die prinzipiell das Potenzial haben, sich zu einem Organismus zu entwickeln. Blastoide (Modelle der Blastozyste) sind ein Beispiel für solche kompletten Modelle. Auf der anderen Seite stehen Strukturen, die nur Teile des Konzeptus enthalten, also beispielsweise nur die Plazenta oder nur den Embryo. Die zweite Gruppe von Strukturen ist nach derzeitigem Erkenntnisstand grundsätzlich nicht in der Lage, sich zu einem intakten, kompletten Konzeptus zu entwickeln. Gastruloids (Modelle der Gastrula, ein Stadium nach dem Blastozystenstadium) sind ein Beispiel für solche inkompletten Modelle.

Die ISSCR empfiehlt, in der ethischen Beurteilung zwischen den kompletten und inkompletten Modellen zu unterscheiden. Forschung an Modellen, die nur verwendet werden, um einzelne anatomische Strukturen zu verstehen, nicht aber, um die Entwicklung des kompletten Konzeptus nachzuvollziehen, sollten demnach initial durch lokale Ethikkommissionen geprüft werden und könnten, müssten aber nicht, durch einen Begutachtungsprozess begleitet werden. Erzeugung und Forschung an Modellen, die den kompletten Konzeptus abbilden, sollte hingegen durch entsprechende Kommissionen begleitet werden und sollte wichtige wissenschaftliche Ziele verfolgen, die nicht durch Forschung an alternativen Modellen erreicht werden können. Der Transfer von Modellen, die den kompletten Konzeptus abbilden, in einen menschlichen oder tierischen Uterus ist generell als unethisch abzulehnen.

Obwohl es in Deutschland keine spezifischen Rechtsregeln zur Herstellung und Verwendung von Organoiden gibt, werden sie doch sowohl vom Verfassungsrecht als auch vom einfachen Recht erfasst (siehe Taupitz, Kap. 15). Bezüglich der Herkunft des Ausgangsmaterials können Organoide insbesondere unter das Stammzellgesetz fallen, das den Import und die Verwendung von hES-Zellen regelt.

Bei Embryoiden hängt die rechtliche Einordnung insbesondere davon ab, ob sie als menschliche Lebewesen mit einer Entwicklungsfähigkeit ähnlich der des menschlichen Embryos eingestuft werden können. Damit könnte ihnen dann unter Umständen Menschenwürde und Lebensschutz zuzuweisen sein. Ob sie schon nach bereits geltendem Recht vom Embryonenschutzgesetz erfasst werden, ist völlig ungeklärt. Embryoide werden ohne natürliche Befruchtung und ohne das Ziel der Erzeugung von Nachkommen erhalten. Auch wird ihre Entwicklung in einem sehr frühen Stadium beendet. Damit ist rechtspolitisch zu überlegen, ob den menschlichen Embryoiden ein so starker rechtlicher Schutz wie dem natürlichen menschlichen Embryo zugesprochen werden sollte.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

5.5 Literaturverzeichnis

Bartfeld, S. et al. (2020a): Organoide – Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden.

Bartfeld, S. et al. (2020b): Organoide in Forschung und Anwendung: eine Einführung. In: Bartfeld, S. et al. (Hrsg.): Organoide – Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden: 44–64.

Laurenti, E./Göttgens, B. (2018): From haematopoietic stem cells to complex differentiation landscapes. In: Nature 553(7689): 418–426.

Müller-Röber, B. et al. (2015): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden.

Takahashi, K./Yamanka, S. (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. In: Cell. 126(4): 663–676.

Walter, J./Schickl, H. (2019): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. BBAW, Berlin.

Zenke, M. et al. (2018a): Stammzellforschung – Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos, Baden-Baden.

Zenke, M. et al. (2018b): Aktuelle Entwicklungen der Stammzellforschung: eine Einleitung. In: Zenke, M. et al. (Hrsg.): Stammzellforschung – Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos, Baden-Baden: 35–52.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Boris Fehse

6. Themenbereich somatische Gentherapie: aus dem Labor über klinische Studien zum kommerziellen Einsatz

6.1 Die Gentherapie weiter auf dem Vormarsch

Die Geschichte der Gentherapie, die vielen Vorschusslorbeeren, die kleinen Erfolge und die großen Rückschläge wurden in den vorigen Gentechnologieberichten sowie den beiden Themenbänden der interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) *Gentechnologiebericht* zur somatischen Gentherapie ausführlich dargestellt.[1] Anfang der 2010er Jahre gelang der somatischen[2] Gentherapie endlich der lang ersehnte, nicht nur in Fachkreisen, sondern auch in der breiten Öffentlichkeit als Durchbruch wahrgenommene Therapierfolg: Patienten mit Blutkrebs, der auf keine der existierenden Behandlungen mehr ansprach, konnten durch die Infusion sog. CAR-T-Zellen[3] ihre Krebserkrankung erneut langfristig oder zumindest zeitweise im Schach halten. Im 4. Gentechnologiebericht hatten wir die Frage gestellt, ob sich dieses Comeback der Gentherapie weiter konsolidieren und als nachhaltig erweisen würde. Diese Frage kann, vor allem mit Blick auf die internationale

1 Hucho et al. (2005), Müller-Röber et al. (2009), Müller-Röber et al. (2015), Hucho et al. (2018); Fehse et al. (2011), Fehse/Domasch (2015).

2 „Somatisch" bedeutet „an Körperzellen". Der Begriff „somatische Gentherapie" wird mit dem Ziel der Abgrenzung von möglichen Ansätzen der Keimbahnmodifikation benutzt. Letztere sind vererbbar.

3 „CAR" steht für „chimäre Antigenrezeptoren". Die T-Zelle benutzt für die Erkennung der Tumorzellen einen gentechnisch zusammengefügten artifiziellen Rezeptor, bei dem die Antigenbindedomäne eines T-Zell-Rezeptors (TCR) durch deren Pendant eines monoklonalen Antikörpers ersetzt wurde (das sog. *single-chain variable fragment*, scFv, am ehesten wohl als Einzelketten-Antikörper zu übersetzen). Die Entwicklung der CAR-T-Zellen geht auf Arbeiten Ende der 1980er/Anfang der 1990er Jahre zurück (Gross et al., 1989); der klinische Durchbruch gelang erst 20 Jahre (Grundlagenforschung) später mit den CARs der 2. Generation. Inzwischen werden auch CARs der 3. und 4. Generation klinisch getestet.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Entwicklung, derzeit mit einem klaren „Ja" beantwortet werden. Dies betrifft zuvorderst die seit Jahren häufigste Indikation der Gentherapie, nämlich Krebserkrankungen, für die in den letzten Jahren neben einer Vielzahl klinischer Studien auch mehrere Zulassungen zu verzeichnen waren. Zugleich gab es aber auch sehr große Fortschritte bei Gentherapien für monogene Erbkrankheiten – ebenfalls widergespiegelt sowohl durch die steigende Zahl an klinischen Testungen als auch mehrere, zum Teil aufsehenerregende Marktzulassungen. Die deutlich schnellere und breitere Entwicklung der Gentransfertechnologien, nicht zuletzt durch die neuen Möglichkeiten des gezielten Genome-Editing (Stichwort CRISPR/Cas, siehe Fehse et al., Kap. 9),[4] führte zu einem gewaltigen Schub bei der Erforschung gentherapeutischer Ansätze in einer ganzen Reihe weiterer Anwendungsfelder wie z. B. Infektionskrankheiten (u. a. HIV).

Eine Infektionskrankheit war es auch, die nicht nur unser aller Leben in den Jahren 2020 und 2021 weitgehend bestimmte, sondern auch das Potenzial gentherapeutischer Technologien in eindrucksvoller Manier aufzeigte (zur aktuellen Impfstoffentwicklung siehe Korte, Kap. 19). Es geht natürlich um die SARS-CoV-19-Pandemie, deren Auswirkungen Anfang 2020, als das neue Coronavirus Europa erreichte, kaum mehr hätten unterschätzt werden können. Unter denen, die die potenziellen Folgen der Pandemie sehr früh verstanden, waren auch Uğur Şahin und Özlem Türeci, die Gründer und Köpfe hinter der Mainzer Firma BioNTech. Bis vor kurzem war diese Firma nur Insidern bekannt – das Tätigkeitsfeld fokussierte auf die Entwicklung neuartiger Immun-/Gentherapien gegen Krebs. Einer der Ansätze beruht auf der Immunisierung von Krebspatienten mit sog. mRNA („messenger RNA", deutsch: Boten-RNA),[5] die patientenspezifisch für solche Eiweiße kodieren, die im Zuge der malignen (bösartigen) Entartung in den Krebszellen des Patienten verändert wurden und daher vom Immunsystem als „fremd" erkannt werden können. Bisherige Studien mit diesem Prinzip erbrachten vielversprechende Ergebnisse – infolge der Impfung wurden bei vielen Krebspatienten

4 In der ersten und heute verbreitetsten Form basiert das Genome-Editing auf sog. Genscheren oder Designernukleasen. Aufgrund seiner einfachen Herstellung und Anwendung ist das CRISPR/Cas-System bei Weitem am gebräuchlichsten. CRISPR steht für „Clustered regularly interspaced short palindromic repeats", „Cas" für „**C**RISPR-**as**sociated [protein]". Mehr zur Biologie und zur möglichen Anwendung des Genome-Editing in der somatischen Gentherapie: Fehse/Abramowski-Mock (2021).

5 Die mRNA stellt eine Kopie des proteinkodierenden Bereichs eines Gens dar. Diese Kopie wird aus dem Zellkern ausgeschleust und von den Eiweißfabriken der Zelle (den Ribosomen) als Vorlage für die Herstellung der Proteine benutzt. Die Kopie hat in der Zelle nur eine kurze Lebenszeit; da sie ein anderes chemisches Molekül (RNA) als unsere Erbsubstanz (DNA) darstellt, kann sie auch nicht ins Genom eingebaut werden. Als Analogie aus dem IT-Bereich könnte vielleicht ein schnell verbleichender Ausdruck eines Files dienen – die Information auf dem Ausdruck stellt zwar eine Kopie der auf der Festplatte gespeicherten Information dar, kann diese aber nicht modifizieren.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

zum Teil starke Immunreaktionen gegen die Krebszellen ausgelöst (siehe unten). Die BioNTech-Wissenschaftler, die das Prinzip in den letzten Jahren immer weiter optimiert hatten, erkannten sehr schnell, dass eine solche mRNA-basierte Impfung auch gegen das Coronavirus helfen könnte. Basierend auf dieser Hypothese fassten die Leiter einer vergleichsweise kleinen Immun-/Gentherapiefirma einen beeindruckenden und folgenschweren Entschluss – sie setzten mit voller Kraft auf die Entwicklung eines Vakzins. Angesichts der seinerzeit noch wenig bekannten Virusbiologie und natürlich der schier übermächtigen Konkurrenz durch große, in der Vakzinforschung und -entwicklung erfahrene Firmen war zu jenem Zeitpunkt weder ausgemacht, dass der Impfstoff funktionieren, noch, dass die (kommerzielle) Entwicklung im notwendigen globalen Maßstab gelingen würde.[6] Tatsächlich waren der BioNTech-Impfstoff sowie ein parallel von der Firma Moderna entwickeltes alternatives mRNA-Vakzin die ersten, die in den westlichen Ländern eine Zulassung bekamen – noch vor klassischen wie auch Vektorimpfstoffen. Noch wichtiger aber: das BioNTech-Vakzin zeigte eine kaum zu erwartende, extrem hohe Wirksamkeit von >95 %. Die ähnlich hohe Effizienz des parallel von Moderna entwickelten mRNA-Vakzins deutet daraufhin, dass der neue mRNA-Ansatz den klassischen Impfstoffen prinzipiell überlegen sein könnte. Unabhängig davon, ob sich mRNA-basierte Vakzine in Zukunft auf breiter Front durchsetzen, war ihre schnelle Entwicklung und vor allem die exzellente Wirksamkeit und Sicherheit von entscheidender Bedeutung dafür, dass schon im Jahr 2021 umfassende Vakzinierungsprogramme möglich wurden. Hier hat eine Technologie, die originär für die Immungentherapie entwickelt wurde, einen kaum zu überschätzenden Beitrag geleistet, um einer der aktuell schwersten Herausforderungen für die globale Gesundheit endlich entgegentreten zu können!

Im Folgenden soll schwerpunktmäßig auf aktuelle Fortschritte, vor allem in der Krebsgentherapie und bei der Behandlung monogener Erbkrankheiten, näher eingegangen werden.

6.2 Krebsgentherapie

Die Anwendung gentherapeutischer Prinzipien zur Behandlung maligner Erkrankungen in der Hämatologie/Onkologie nimmt stetig weiter zu. Dabei wird eine Reihe völlig unterschiedlicher Ansätze verfolgt. Die derzeit erfolgreichsten Strategien setzen nicht beim Tumor an, sondern versuchen, Immunzellen durch genetische Veränderung gegen die Tumorzellen „scharf“ zu machen. Auch dafür gibt es, neben den schon oben

6 Zu diesem Zweck verbündete sich BioNTech mit dem amerikanischen Pharmariesen Pfizer.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

eingeführten CAR-T-Zellen, verschiedene Möglichkeiten, auf die in 6.2.1 eingegangen wird. Die in 6.2.2 beschriebenen Gentherapiestrategien zielen dagegen auf eine direkte Zerstörung des Tumors, z. B. durch das Einbringen sog. „Suizidgene" oder durch die gezielte Infektion mit spezifischen, tumorzerstörenden („onkolytischen") Viren.

6.2.1 Immuntherapie mit genetisch modifizierten Zellen

Der enorme Aufschwung der Immungentherapie lässt sich allein anhand der Zahl klinischer Studien mit CAR-T-Zellen aufzeigen – das internationale Studienregister clinicaltrials.gov verzeichnet aktuell mehrere Hundert laufende klinische Studien mit solchen Zellen.[7] Diese Anzahl ist umso eindrucksvoller, wenn man sich vor Augen führt, dass bis in die 2010er Jahre jährlich insgesamt nur ca. 100 klinische Gentherapiestudien (in allen möglichen Feldern der Medizin) durchgeführt wurden (vgl. Fehse/Domasch, 2015: 61). Zudem sind bereits mehrere CAR-T-Zell-Produkte kommerziell verfügbar oder stehen unmittelbar vor ihrer Produktzulassung.[8]

Die ersten und bis heute überzeugendsten Erfolge mit CAR-T-Zellen wurden bei Krebsarten erreicht, die auf die maligne Entartung bestimmter Immunzellen, sog. B-Lymphozyten (kurz B-Zellen), zurückgehen. Daher sollen Chancen und Risiken der Nutzung dieser neuen Therapieform vor allem anhand dieser spezifischen Erkrankung etwas näher beleuchtet werden.

Besagte bösartige B-Zell-Erkrankungen (Lymphome sowie akute und chronische B-Zell-Leukämien) zeichnen sich dadurch aus, dass in der Regel *alle* entarteten B-Zellen spezifische Eiweißmoleküle („Antigene") auf ihrer Zelloberfläche tragen, die auch für gesunde B-Zellen charakteristisch sind. Die besonders hohe Wirksamkeit von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Erkrankungen liegt somit offensichtlich nicht zuletzt darin begründet, dass besagte Antigene sehr wichtig für das Überleben selbst maligner B-Zellen sind. Schon die allerersten erfolgreichen Studien (mit nur wenigen Patienten) zeigten, dass sich einer dieser „B-Zell-Marker", CD19, besonders für die Therapie mit CAR-T-Zellen eignet (Kalos et al., 2011; Porter et al., 2011; Grupp et al., 2013). Erfreulicherweise konnten die dort erzielten ausgezeichneten Ergebnisse sehr schnell auch durch andere Gruppen und schließlich in relativ großen kontrollierten klinischen Studien bestätigt werden (Neelapu et al., 2017; Schuster et al., 2019). Im Zuge der Studien wurden neben einer exzellenten Wirksamkeit auch völlig neuartige Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-basierten Immuntherapie registriert, die u. a. darauf beruhen, dass die CAR-T-Zellen

7 Siehe unter: www.clinicaltrials.gov (Suchwort: „chimeric antigen receptors") [28.01.2021].

8 In der EU sind (Stand Februar 2021) zwei CD19-CAR-T Produkte zugelassen: Tisagenlecleucel (Kymriah®) sowie Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®); in den USA bereits vier.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

sich im Körper des Patienten in kurzer Zeit (in der Regel in 7–10 Tagen) sehr stark vermehren und dann „überfallartig" die nicht selten sehr großen Tumoren[9] angreifen und zerstören (Lee et al., 2019). Mit dieser massiven Aktivierung des Immunsystems geht bei vielen Patienten ein sog. Zytokinsturm (CRS)[10] einher, der bei starker Ausprägung den gesamten Kreislauf aus dem Gleichgewicht bringen kann. Zum Glück wurden sehr schnell Wege gefunden, diesen Sturm durch geeignete Gegenmittel zu beruhigen, ohne dabei die erwünschte Immunantwort gegen den Tumor zu unterdrücken. Neben dem bei den meisten Patienten (in unterschiedlicher Ausprägung) auftretenden Zytokinsturm zeitigten die CAR-T-Zell-Infusionen bei etwa der Hälfte der Patienten eine unerwartete Neurotoxizität, deren Ursachen bis heute nicht komplett verstanden sind.[11] Auch die Neurotoxizität lässt sich glücklicherweise durch eine geeignete Behandlung bei der übergroßen Mehrheit der Patienten sehr schnell und komplett beseitigen. Schließlich entwickelt ein Teil der Patienten nach der CAR-T-Zell-Behandlung eine relativ lange Phase der Blutarmut. Diese Nebenwirkung ist wahrscheinlich zumindest zum Teil darauf zurückzuführen, dass die Krebspatienten, die bisher für eine CAR-Therapie infrage kommen, eine lange Krankheitsgeschichte mit oft sehr vielen Chemotherapien hinter sich haben, sodass ihre Blutbildungsreserven schon stark eingeschränkt sind.[12]

Schließlich haben CD19-CAR-T-Zellen auch eine „logische" Nebenwirkung, die als „on-target off-tumor"-Toxizität bezeichnet wird: Da das Zielantigen CD19 ja auch auf gesunden B-Zellen exprimiert wird, werden auch diese Zellen von den CAR-T-Zellen eliminiert. Tatsächlich kann man, wenn man keine Möglichkeit hat, die CAR-T-Zellen direkt im Blut nachzuweisen, indirekt auf ihre Anwesenheit und Funktionalität schließen: Solange die CD19-CAR-T-Zellen „ihren Job erledigen", wird der Patient keine B-Zellen haben – weder bösartige, noch gesunde. Umgekehrt zeigt die Wiederkehr der gesunden B-Zellen, dass die CAR-T-Zellen verloren gegangen (oder nicht mehr funktio-

9 Die bösartigen B-Zellen vermehren sich z. B. in den Lymphknoten und bilden dort Tumoren (Lymphome).

10 Eigentlich Zytokinfreisetzungssyndrom bzw. englisch „Cytokine release syndrom" (CRS).

11 „Immune-cell associated neurotoxicity syndrome" (ICANS): z. B. Schreib- und Sprachstörungen, Verwirrtheit, Krampfanfälle u. Ä. ICANS tritt vor allem bei Behandlung mit CD19-CAR-T-Zellen auf. Neue Daten deuten darauf hin, dass dies an einer schwachen Expression des CD19-Moleküls in bestimmten Stützzellen der Blutgefäße im Gehirn (sog. murale Zellen) liegen könnte (Parker et al., 2020). Damit würde es sich um eine nur schwer vermeidbare „on-target off-tumor"-Toxizität handeln (siehe Text).

12 Die Chemotherapien können die Blutbildungsreserve in doppelter Hinsicht schädigen – zum einen wird die Zahl an Blutstamm- und Vorläuferzellen verringert, zum anderen kann auch das Stroma im Knochenmark geschädigt werden, welches die für eine effiziente Vermehrung der Zellen notwendige Umgebung (Nische) bildet. Möglicherweise haben auch die CAR-T-Zellen und/oder das CRS einen negativen Effekt auf das Stroma.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

nell) sind. Aus dieser Nebenwirkung, dem Verlust der gesunden B-Zellen, ergibt sich die Frage, ob (bzw. wie gut) ein Mensch ohne B-Lymphozyten leben kann, die ja ein wichtiger Teil unseres adaptiven Immunsystems sind.[13] Die offensichtliche Antwort ist eine der wichtigsten Grundlagen für den Erfolg der CD19-CAR-T-Zellen – der Verlust von B-Zellen kann durch entsprechende Behandlung weitgehend kompensiert werden. Wichtig ist dabei auch die Tatsache, dass die aus „reifen" (also antigenspezifischen) B-Zellen entstandenen, antikörperproduzierenden Plasmazellen kein CD19 mehr auf der Oberfläche tragen. Dies bedeutet, dass die CAR-T-Zellen bereits bestehende, durch Infektion oder Impfungen erworbene B-Zell-Immunität nicht beeinflussen. Lymphome, welche die wichtigste Indikation für eine CD19-CAR-T-Zell-Behandlung darstellen, treten fast nur bei älteren Patienten auf, deren bereits bestehende breite Antikörper-Immunantwort gegen sehr viele Erreger entsprechend auch bei vollständigem Verlust der B-Zellen erhalten bleibt. Neuere Daten legen zudem nahe, dass bei Lymphompatienten eine einmal erreichte vollständige Remission, bei der Tumorzellen sich im Körper nicht mehr nachweisen lassen, oft auch nach einem Verlust der CAR-T-Zellen erhalten bleibt. Etwas anders sieht die Situation bei akuten-B-Zell-Leukämien aus, hier ist Verlust der CAR-T-Zellen prognostisch zumeist ungünstig. Von dieser, glücklicherweise sehr seltenen, Krankheit sind eher Kinder und Jugendliche betroffen, bei denen sich noch vergleichsweise wenige B-Lymphozyten zu Plasmazellen ausdifferenziert haben. Infolge des Fehlens der B-Zellen können junge, mit CD19-CAR-T-Zellen behandelte Patienten auch keine neuen, antikörperproduzierenden Plasmazellen ausbilden, die eine aktuelle Infektion bekämpfen bzw. sie vor einer zukünftigen Infektion mit denselben Erregern schützen würden. Zum Glück kann den Betroffenen aber geholfen werden: Da einmal produzierte Antikörper relativ lange (mehrere Monate) im Blut stabil sind, besteht die Möglichkeit, diese aus dem Blut gesunder, freiwilliger Spender zu isolieren und Patienten mit B-Zell-Mangel zu transfundieren.[14] Zwar lässt sich die B-Zell-Immunität auf diese Weise nicht komplett ersetzen, aber es kann doch ein akzeptables Maß an Infektionsschutz gewährleistet werden.

13 Das Immunsystem umfasst zwei Ebenen – die angeborene, unspezifische Immunantwort und die adaptive, spezifische Immunabwehr. Letztere basiert auf den T- und B-Lymphozyten, die über spezielle Rezeptoren auf ihrer Oberfläche neue, in den Körper eingedrungene Fremdantigene erkennen können. Passende B-Zell-Rezeptoren werden, z. B. im Zuge einer Virusinfektion (oder nach einer Impfung), perfekt an die Antigene des Eindringlings angepasst. Ist dies erfolgt, reifen die B-Zellen zu antikörperproduzierenden Plasmazellen. Die Antikörper inaktivieren die Viren, sodass die Infektion unterdrückt wird.

14 Solche Infusionen, sog. Immunglobuline, werden seit vielen Jahren auch bei anderen B-Zell-Defizienzen angewendet, sowohl angeborenen als auch erworbenen Immunmangelkrankheiten (z. B. AIDS).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Zusammengenommen sind es diese beiden Faktoren die erklären, dass es gerade die malignen B-Zell-Erkrankungen waren, bei denen der Durchbruch mit CAR-T-Zellen erzielt wurde. Nicht nur, dass das CD19-Antigen, wie oben beschrieben, selbst für das Überleben entarteter B-Zellen sehr wichtig zu sein scheint, B-Lymphozyten gehören darüber hinaus zu den nur sehr wenigen Zellarten im Körper, deren Totalverlust durch geeignete Therapien in ausreichendem Maße kompensiert werden kann. Umgekehrt bedeutet dies, dass man nicht per se davon ausgehen kann, dass sich der Erfolg mit den CD19-CAR-T-Zellen auch bei anderen Krebsarten vollumfänglich reproduzieren lässt. Dies ist natürlich insbesondere dann relevant, wenn das Antigen, gegen das sich die CAR-Zellen richten, auch von gesunden Zellen exprimiert wird. Z. B. kann ein Mensch zwar über lange Zeiten ohne B-Lymphozyten, praktisch aber nicht ohne deren „Cousins", die T-Lymphozyten, leben, da das Fehlen von T-Zellen mit einem sehr schweren Immunmangelsyndrom einhergeht, welches medikamentös nicht kompensiert werden kann. Zur Behandlung von T-Zell-Leukämien (wie auch vieler anderer Krebserkrankungen) müssen daher spezifische, oft ausgefeilte Konzepte der Anwendung von CAR-T-Zellen entwickelt werden (siehe unten).

Anhand der inzwischen sehr umfangreichen klinischen Erfahrungen vor allem mit CD19-CAR-T-Zellen lässt sich konstatieren, dass die Anwendung von CAR-T-Zellen mit großen Chancen, aber auch mit signifikanten Nebenwirkungen verbunden ist, die oft einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen. Das bedeutet, dass besagte Therapien bis auf weiteres nur in einem geeigneten klinischen Umfeld möglich sind, um die höchstmögliche Wirksamkeit wie auch Patientensicherheit zu gewährleisten. Die deutschen Fachverbände sind sich einig, dass dies nicht nur die notwendige Infrastruktur, sondern vor allem auch ein multidisziplinäres Team aus erfahrenen Stammzelltransplanteuren, Hämatologen, Onkologen, Organspezialisten, Intensivmedizinern, Neurologen, Transfusionsmedizinern sowie Transplantkoordinatoren umfasst (Ayuk et al., 2019). Auch unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen können die mit den CD19-CAR-T-Zellen erreichten Therapieergebnisse angesichts der Schwere der bestehenden therapieresistenten Krebserkrankung als ausgezeichnet zusammengefasst werden (Jain/Davila, 2018). Dies hatte auch dazu geführt, dass die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA zwei der oben erwähnten CAR-T-Präparate (siehe Fußnote 9) bereits im Jahr 2017 im Schnellverfahren für die kommerzielle Anwendung zuließ. Die Zulassung der beiden Therapien in der EU durch die EMA (European Medicines Agency) erfolgte im darauffolgenden Jahr. Danach kam es zur relativ breiten klinischen Anwendung von CD19-CAR-T-Zellen auch in Deutschland, vor allem in universitären Zentren. Aus diesen Arbeiten resultierten bereits wichtige Erkenntnisse zur „real-world"-An-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

wendung von CAR-T-Zellen (u. a. Ayuk et al., 2021; Rejeski et al., 2021). Inzwischen ist in den USA eine weitere CD19-CAR-Therapie lizenziert.

Der durchschlagende Erfolg der CAR-T-Zellen bei den vergleichsweise seltenen B-Zell-Leukämien und -Lymphomen führte schnell zur Entwicklung und klinischen Testung weiterer CAR-Konstrukte, sowohl für andere hämatologische wie auch für solide Tumorerkrankungen.[15] Im Bereich der hämatologischen Krebserkrankungen werden mit der Entwicklung neuer CAR-Konstrukte mehrere Ziele verfolgt. Bei den malignen B-Zell-Erkrankungen geht es vor allem darum, die nachgewiesene Wirksamkeit weiter zu verbessern. Auch wenn die Mehrheit der Patienten durch die CAR-T-Zell-Behandlung eine oft vollständige Unterdrückung der Krebszellen erreicht, ist diese komplette Remission nur bei einem Teil der Patienten von langer Dauer. Einige Patienten „verlieren" die CAR-T-Zellen (oft weil die CARs als immunologisch fremd[16] und damit „feindlich" erkannt werden) oder deren Aktivität; bei anderen schaffen es die Krebszellen, sich für die CAR-T-Zellen unsichtbar zu machen, indem sie sich des CD19-Antigens entledigen. Bei neueren CAR-Konstrukten wird auf verschiedenen Wegen versucht, diesen Verlust an Wirksamkeit von vornherein zu verhindern. So werden z. B. CAR-Konstrukte eingesetzt, bei denen der Antikörperanteil von einem humanen Antikörper abgeleitet wurde, immunologisch also nicht als fremd erkannt wird. Auch gibt es Versuche, mithilfe des Genome-Editing bestimmte Bremsen (sog. „immune checkpoints") aus den CAR-T-Zellen auszubauen, welche von den Tumorzellen genutzt werden, um die T-Zellen in einen Dornröschenschlaf zu versetzen. Schließlich laufen Studien, bei denen die CAR-T-Zellen sich gleich gegen zwei Antigene auf der Oberfläche der bösartigen Zellen richten.[17] Die Zellen werden dazu entweder mit zwei CAR-Konstrukten ausgestattet oder auch einem CAR, der gleich über zwei Erkennungsdomänen verfügt. Andere Forschungsarbeiten, nicht zuletzt in Deutschland, versuchen über alternative Vektorplattformen wie Transposons[18] die Herstellung von CAR-T-Zellen einfacher zu machen (Monjezi et al., 2017; Prommersberger et al., 2021).

15 Die Hämatologie beschäftigt sich mit malignen Erkrankungen, die aus Blutzellen hervorgehen, die Onkologie mit solchen, die in „festen" Geweben entstehen (=„solide Tumoren").

16 Bei der ersten Generation der CARs wurde der Antikörperanteil von einem Mausantikörper abgeleitet.

17 Bei B-Zell-Erkrankungen z. B. gegen CD19 und CD20. Diesem Prinzip folgt u. a. eine Studie der deutschen Firma Miltenyi Biomedicine; siehe unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03870945 [10.02.2021].

18 Vektorplattformen sind die Genfähren oder Gentaxis, die die Gene in die Zellen einbringen. Häufig sind dies entschärfte Viren. Es können jedoch auch Transposons, also springende Gene sein. Dies sind DNA-Sequenzen mit der Fähigkeit, die eigene Position im Genom zu verändern, was als Transposition bezeichnet wird.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Die bei den B-Zell-Erkrankungen gewonnenen Erkenntnisse helfen dann natürlich auch bei der Entwicklung von CARs für andere Krebsarten. Im Feld der Hämatologie sind vor allem die Studien für das Multiple Myelom (MM)[19] weit fortgeschritten. Beim MM laufen aktuell (vor allem in China und den USA) mehr als 50 klinische Studien mit CAR-T-Zellen, wobei verschiedene Antigene als Zielstrukturen getestet werden (Gagelmann et al., 2020).[20] Hier wird noch im Laufe des Jahres 2021 mit einer ersten Zulassung für BCMA-gerichtete CAR-T-Zellen auch in der EU gerechnet. Auch bei der akuten myeloiden Leukämie (AML) werden CAR-T-Zellen in Dutzenden klinischer Studien getestet. Da die von den CAR-T-Zellen erkannten Antigene auf AML-Zellen (z. B. CD33, CD123) auch auf gesunden blutbildenden Zellen zu finden sind, werden hier verschiedene Tricks angewandt, um die oben eingeführte On-target-off-tumor-Toxizität zu verhindern. Ein zuvorderst von deutschen Wissenschaftlern entwickeltes, sehr spannendes Prinzip beruht darauf, die CARs kurzfristig an- und abschalten zu können. Dazu werden die T-Zellen quasi mit einem halben CAR-Molekül ausgestattet, das zwar über die Teile zur Aktivierung der T-Zelle verfügt, bei dem aber der essenzielle Teil zur Antigenerkennung (der Einzelkettenantikörper) durch einen universellen Adapter ersetzt wurde.[21] An diesen Adapter können dann die spezifischen tumorerkennenden (Antikörper-)Moleküle über ein Schlüssel-Schloss-Prinzip binden. Dieser Ansatz hat mehrere potenzielle Vorteile, u. a. den, dass mit denselben CAR-T-Zellen gleichzeitig oder nacheinander verschiedene Antikörper gekoppelt werden können. Sollten die CAR-T-Zellen unerwünscht Nebenwirkungen verursachen, sind sie sehr schnell abschaltbar, indem kein Antikörper mehr infundiert wird.

Während die meisten hämatologischen Krebserkrankungen sehr selten und zudem heute oft schon gut behandelbar sind, zählen einige solide Tumoren (wie Brust-, Lungen- oder Prostatakrebs) zu den globalen Haupttodesursachen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass der Erfolg der CAR-T-Zellen auch auf sehr großes Interesse in der Onkologie gestoßen ist. Dies hat zu einer ganzen Reihe klinischer Studien zur Behandlung unterschiedlichster Tumoren mit CAR-T-Zellen geführt (Moreno-Cortes et al., 2021).

19 Beim MM geht der Krebs auf sog. Plasmazellen zurück. Dabei handelt es sich um gewebeständige, ausgereifte B-Zellen, die als Teil der langfristigen Immunantwort jeweils einen spezifischen Antikörper produzieren.

20 Z. B. BCMA („B-cell maturation antigen"), CD19, CD38 und SLAMF7/CS1. Bei einigen Studien werden bereits zwei Antigene gleichzeitig adressiert. In den USA wurde Ende März 2021 eine erste BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie lizenziert.

21 Das Prinzip wird von zwei deutschen Firmen für die klinische Anwendung entwickelt. Die Firma Cellex nennt ihre Methode „UniCAR" (universeller CAR) und führt bereits eine klinische Studie mit dem UniCAR02-T-CD123 durch; siehe unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04230265 [10.02.2021]. Die Firma Miltenyi Biomedicine entwickelt unter dem Namen „Adapter CAR" ein alternatives Konstrukt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Allerdings ist die Biologie solider Tumoren um einiges komplexer – sie akquirieren im Laufe ihrer Entstehung im Vergleich mit hämatologischen Neoplasien deutlich mehr Mutationen und sind daher zum Zeitpunkt der Diagnose oft schon sehr heterogen, bestehen also aus einer Vielzahl von Subklonen mit leicht unterschiedlichen Eigenschaften. Dies führt schon bei den klassischen Therapieverfahren dazu, dass einige dieser Subklone eine Resistenz entwickeln können (oder bereits aufweisen), die es ihnen ermöglicht, die zytotoxische Therapie zu überleben. Durch die große Heterogenität ist es zugleich schwierig, geeignete tumorspezifische oder zumindest tumorassoziierte Antigene zu finden, die auf der Oberfläche möglichst aller Tumorzellen vorhanden sind. Tumorspezifische Antigene (TSA) werden ausschließlich von Tumor-, nicht aber von gesunden Zellen exprimiert. Solche Antigene treten in den sehr seltenen Fällen auf, wenn das Neo-Antigen direkt für den Tumor verantwortlich ist.[22] Bei den meisten bösartigen Erkrankungen führen kleine Mutationen in regulatorischen Gene und/oder die Abschaltung sog. Tumorsuppressorgene zur malignen Transformation. Solche Veränderungen sind für CARs zumeist nicht erkennbar.[23]

Deutlich häufiger als TSAs sind tumorassoziierte Antigene (TAAs), die in bösartigen, aber auch gesunden Zellen vorkommen.[24] TAAs eignen sich als Zielstrukturen für die Immuntherapie, wenn die Toxizität, welche durch die oben schon angesprochene On-target-off-tumor-Aktivität vermittelt wird, relativ gering ist bzw. durch geeignete therapeutische Maßnahmen (wie bei den B-Zellen, siehe oben) in Grenzen gehalten werden kann. Besonders interessant unter den TAAs sind von Krebszellen exprimierte Antigene, die zwar auch in gesunden Zellen vorkommen, aber normalerweise nur in der frühen Embryonalentwicklung.[25] Für die Immuntherapie sehr wichtig ist der Umstand, dass die meisten TAAs nicht auf der Zelloberfläche, sondern im Zellinneren zu finden sind. Dies bedeutet, dass sie sich nicht für CAR-, sondern nur für TCR-basierte Therapien eignen (siehe unten).

Weitere Herausforderungen für die zelluläre Immuntherapie ergeben sich aus der Struktur solider Tumoren. Ein Tumor ist zumeist viele Jahre in Wechselwirkung mit den umgebenden Geweben gewachsen. Durch den oft kompakten Aufbau sind viele Tumorzellen, zumal die Stammzellen, die das Wachstum des Tumors befeuern, oft für die Immunzellen nicht erreichbar. Dieses Problem wird noch dadurch verstärkt, dass Zellen im Innern von Tumoren oft wegen schlechter Versorgung absterben, sodass

22 Dies kann z. B. bei veränderten, dauerhaft aktiven Wachstumsrezeptoren der Fall sein.

23 Nicht wenige solcher kleinen Veränderungen können aber im Prinzip durch die T-Zell-Rezeptoren (TCRs) detektiert werden (siehe unten).

24 CD19 (wie auch CD20 und CD22) wären typische TAA.

25 Sog. onkofötale Antigene, wie z. B. Cancer-testis Antigene.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

sich Flüssigkeit ansammelt. Im Innern des Tumors entsteht dadurch ein relativer Überdruck, der eine physikalische Barriere gegen das Eindringen von Immunzellen aufbaut. Schließlich haben Tumoren es oft geschafft, um sich herum ein immunsuppressives Milieu (sog. „immunosuppressive tumor microenvironment") zu etablieren. Diese, zusammen mit den o. g. Faktoren sind ursächlich dafür, dass die CAR-T-Zell-Therapien für solide Tumoren bisher deutlich weniger erfolgreich sind als bei hämatologischen Krebserkrankungen (Arcangeli et al., 2020; Wagner et al., 2020).

Es wird eine Reihe von Forschungsansätzen verfolgt, um die Effizienz der CAR-T-Zellen bei soliden Tumoren zu erhöhen. So wurden spezielle CAR-Konstrukte der 4. Generation entwickelt, die in den genetisch modifizierten T-Zellen zusätzlich zur CAR-Expression die Produktion immunstimulatorischer Faktoren induzieren. Dadurch sollen weitere Immunzellen angelockt und das vom Tumor aufgebaute immunsuppressive Milieu durchbrochen werden. Wichtige Arbeiten zur Entwicklung solcher weiterentwickelten CAR-Konstrukte kommen von einem der führenden CAR-Forscher aus Deutschland, Hinrich Abken, der für diese auch den Namen TRUCKs geprägt hat.[26]

Neben ihren Vorteilen haben CARs auch einige spezifische Nachteile. Ein wichtiger, oben bereits angedeuteter Schwachpunkt der antikörperbasierten Erkennung besteht darin, dass das Zielantigen auf der Zelloberfläche präsent sein muss, während die meisten TSA und TAA nur intrazellulär exprimiert werden. Solche im Innern der Zelle vorhandenen Proteine gelangen jedoch ebenfalls auf die Zelloberfläche, sie werden den Immunzellen in Form kleiner „Proteinschnipsel" (Peptide) durch den sog. Histokompatibilitätskomplex (MHC) präsentiert.[27] Bevor sie auf Patrouille geschickt werden, durchlaufen Immunzellen eine Trainingsphase, sodass sie „eigene" Epitope, also solche, die in gesunden Körperzellen exprimiert werden, von „fremden" unterscheiden können. Fremd steht somit entweder für eine Infektion (z. B. durch ein Virus) oder für ein defektes, potenziell gefährliches (z. B. krebsauslösendes) Protein. Zur Erkennung der vom MHC präsentierten Epitope verfügt jede T-Zelle über ihren individuellen, hochspezifischen TCR. Es gilt das Prinzip, dass ein TCR genau ein Epitop erkennt. Findet eine T-Zelle über ihren TCR ein fremdes und somit bedrohliches Epitop, fängt sie an, sich stark zu vermehren, um dann alle Zellen anzugreifen, die dieses Epitop tragen. Wenn alles re-

26 TRUCK steht für „**T** cells **R**edirected for **U**niversal **C**ytokine-mediated **K**illing".

27 Der MHC („Major histocompatibility complex"; beim Menschen auch HLA, „Human Leukocyte antigen") bildet den Haupt-Gewebeverträglichkeitskomplex (auch „Transplantationsantigene"), markiert also alle unsere Zellen als „selbst" (self). Für die Erkennung sind zwei Klassen von MHC-Molekülen (MHC I und MHC II) wichtig. Zur Erkennung von „selbst" und „fremd" präsentieren die MHC-Moleküle kleine Ausschnitte aller in der Zelle gebildeten Proteine auf der Zelloberfläche. In der präsentierten Form werden besagte Abschnitte „Epitope" genannt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

gelgerecht funktioniert, werden alle mit dem entsprechenden Virus infizierten Zellen oder eben alle Tumorzellen, die das mutierte, krebsfördernde Gen tragen, abgeräumt. Allerdings haben sowohl Viren als auch Krebszellen Mechanismen entwickelt, um diese Immunreaktion zu verhindern oder soweit möglich zu unterdrücken. So können Krebszellen z. B. sog. Checkpoint-Signale auf ihrer Oberfläche tragen, die den Immunzellen vermitteln, dass die Immunreaktion jetzt ausgereicht hat und sie ihre Aktivität einstellen können. Sie nutzen so einen wichtigen Bremsmechanismus des Immunsystems, der normalerweise dazu dient, überschießende Immunreaktionen zu verhindern.[28]

Schon seit Längerem wurde auf verschiedenen Wegen versucht, tumorspezifische T-Zellen für die Bekämpfung von Krebserkrankungen nutzbar zu machen. So wurden Immunzellen aus Tumoren isoliert (sog. Tumor-infiltrierende Lymphozyten, TIL) und dann außerhalb des Körpers vermehrt, um in Abwesenheit der negativen Einflüsse des Tumormikromilieus eine ausreichende Anzahl an möglichst aktiven T-Zellen zu generieren. Der nächste logische Schritt war, die T-Zellen von Patienten zu isolieren, die eine effiziente Immunantwort gegen ihren Tumor entwickelt hatten. Die Idee bestand darin, aus diesen Zellen den einmal erfolgreichen TCR zu isolieren und mithilfe geeigneter Genfähren auf die T-Zellen anderer Patienten zu übertragen. Dies ist, sehr kurz zusammengefasst, das Prinzip der TCR-Gentherapie. Da spezifische TCRs, wie bereits ausgeführt, auch Krebsantigene (TSAs und TAAs) erkennen können, ergeben sich viel mehr potenzielle Angriffspunkte als bei den CARs. Allerdings ist es für den Erfolg des TCR-Ansatzes essenziell, dass die Zielepitope von den passenden MHC-Molekülen korrekt präsentiert werden, damit sie von den T-Zellen erkannt werden. Daraus ergibt sich, dass ein Antitumor-TCR nur dann auch bei einem anderen Patienten funktioniert, wenn bei Letzterem das anvisierte Epitop vom gleichen MHC-Molekül präsentiert wird wie bei dem Patienten, aus dem der TCR ursprünglich isoliert wurde. Bekanntlich ist die Gesamtheit der MHC-Moleküle bei jedem Menschen individuell, sie wird zur Hälfte von der Mutter und zur Hälfte vom Vater geerbt.[29] (Wie) Kann das dann überhaupt funktionieren? Zum Glück ist die Zahl immunologisch unterschiedlicher Varianten

28 James Allison und Tasuku Honjo konnten zeigen, dass man Immunzellen wieder gegen die Tumorzellen scharfmachen kann, indem man den Bremsmechanismus durch die gezielte Blockade solcher Checkpoints (CTLA-4 und PD-1) über Antikörper wieder ausschaltet. Sie begründeten so eine neue Klasse effizienter, immuntherapeutischer Krebsmedikamente („Checkpoint-Inhibitoren"), wofür sie 2018 den Nobelpreis für Medizin erhielten.

29 Die unterschiedlichen MHC-Moleküle sitzen alle eng zusammen auf Chromosom 6 und werden jeweils „am Stück" vererbt. Hat der Vater z. B. (vereinfacht) die Varianten A und B, die Mutter C und D, so können die Kinder eine der folgenden Varianten erben: AC, AD, BC, BD. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Geschwister die gleichen Gewebemerkmale hat 25 % (1:4). Dies ist z. B. bei der Suche nach einem passenden Spender für eine Stammzelltransplantation wichtig.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

(„Serotypen“) für den MHC-Komplex begrenzt – die große Variabilität wird dadurch erreicht, dass sie bei jedem Einzelnen in unterschiedlichen Kombinationen vorkommen. Manche MHC-Moleküle sind sogar recht häufig anzutreffen, z. B. findet man den Serotyp HLA-A*02 bei recht vielen Menschen.[30] Genau diese häufigen HLA-Varianten sind für die TCR-Immuntherapie interessant, weil von einem HLA-A*02-spezifischen TCR prinzipiell sehr viele Patienten profitieren könnten, deren Krebszellen die Mutation aufweisen, welche der TCR erkennt.

Neben dieser MHC-Restriktion steht die TCR-Gentherapie vor einigen weiteren praktischen Herausforderungen. Der TCR besteht aus zwei Ketten (α und β oder γ und δ), die beide in die Zielzelle eingebracht und dort in großer Zahl und zugleich in einem ausgewogenen Verhältnis exprimiert werden müssen. Dafür mussten geeignete Gentaxis entwickelt werden. Ein grundsätzliches Problem der TCR-Ansätze bildet die Tatsache, dass jede T-Zelle ja schon über einen eigenen „endogenen“ TCR verfügt. Bringt man in eine T-Zelle mit einem α-/β-TCR je noch eine α- und β-Kette, kann es zu Fehlpaarungen kommen, wodurch neue TCRs mit unbekannter Spezifität entstehen können. Da die beiden Ketten (α und β) sehr genau zueinander passen müssen, damit ein funktioneller TCR entsteht, sind die meisten Fehlpaarungen folgenlos. In seltenen Fällen können aber TCRs entstehen, die autoreaktiv sind, sich also gegen den eigenen Körper richten.[31] Inzwischen lassen sich die Techniken des Genome-Editing anwenden, um den endogenen TCR auszuschalten und somit Fehlpaarungen vollständig auszuschließen (Berdien et al., 2014; Knipping et al., 2017).

Trotz der genannten Probleme bei der klinischen Umsetzung wurden (und werden) bereits TCR-basierte Immuntherapien gegen eine ganze Reihe krebsassoziierter Antigene klinisch getestet – im internationalen Studienregister clinicaltrials.gov finden sich nahezu 100 (aktuelle wie auch beendete) Studien zum TCR-Gentransfer. In verschiedenen Studien wurden TCRs gegen unterschiedlichste tumorassoziierte Antigene zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen eingesetzt. Auch zur Behandlung lebensbedrohlicher Infektionen (Epstein-Barr-Virus [EBV], Cytomegalievirus [CMV]), zumeist im Kontext von Transplantationen, kamen (virusspezifische) TCRs zum Einsatz.[32] Wie bei den CARs findet die große Mehrheit aller TCR-Studien in den USA und China statt. In Europa befinden sich Schwerpunkte u. a. in England und den Niederlanden, aber

30 Eigentlich steht der Serotyp HLA-A*02 für Hunderte verschiedener Allelvarianten, die sich aber immunologisch kaum unterscheiden und i. d. R. gegenseitig nicht abstoßen.

31 Eine aufsehenerregende Arbeit unter Beteiligung deutscher Wissenschaftler konnte im Jahr 2010 zeigen, dass solche fehlgebildeten TCRs im schlimmsten Fall eine tödliche Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion auslösen können (Bendle et al., 2010).

32 Siehe unter: https://clinicaltrials.gov [01.03.2021]; Suchbegriffe „TCR“ und „T cell receptor“.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

auch mehrere deutsche Forscher (u. a. Thomas Blankenstein, Matthias Leisegang, Dolores Schendel und Wolfram Uckert) haben über viele Jahre in diesem Feld gearbeitet. Basierend auf den Arbeiten der genannten wie auch einer Reihe anderer Wissenschaftler engagieren sich inzwischen auch mehrere deutsche Firmen bei der klinischen Umsetzung der TCR-Gentherapie, wobei sich die meisten Studien allerdings noch in frühen Phasen befinden. Zu nennen wären u. a. die Firmen Medigene (München) und immatics (Tübingen), die jeweils mehrere eigene TCR-basierte Immuntherapien in klinischer Testung haben. Auch BioNTech (Mainz) verfolgt verschiedene TCR-Strategien.

Insgesamt lassen sich also im Bereich der adoptiven (zellulären) Immuntherapien Fortschritte auf breiter Front konstatieren. Bei aller Euphorie darf aber nicht vergessen werden, dass sich deren Anwendung in den meisten Fällen noch in der klinischen Testung befindet und auf einen sehr kleinen Kreis von Patienten beschränkt. Einer der wichtigsten Gründe dafür besteht darin, dass es sich in aller Regel um individualisierte Therapien handelt, die für jeden einzelnen Patienten extra hergestellt werden müssen.[33] Dies ist nicht nur teuer,[34] sondern auch zeitaufwendig, was insbesondere bei schnell fortschreitenden Erkrankungen problematisch ist. Zudem müssen Zellen von Patienten genutzt werden, die oft schon stark vorbehandelt sind, worunter auch die Funktionalität der Immunzellen gelitten haben kann. Um diesen Limitationen zu begegnen, wird versucht, mithilfe des Genome-Editing sog. „universelle" CAR-T-Zellen herzustellen.[35] Diese Zellen stammen von einem gesunden Spender und können für mehrere Patienten genutzt werden; sie stehen bei Bedarf also sofort zur Verfügung und sind zudem „fitter", weil sie im Gegensatz zu den patienteneigenen Zellen keinen Chemotherapien ausgesetzt waren.[36] Um solche universellen Zellen zu generieren werden in den Spender-T-Zellen zum einen die Gewebeverträglichkeitsantigene (MHC, siehe oben) ausgeschaltet, damit die Zellen nicht unmittelbar vom Empfänger abgestoßen werden. Außerdem wird der endogene TCR ausgeknockt (siehe Berdien et al., 2014; Knipping et al., 2017), um umgekehrt eine Reaktivität der infundierten T-Zellen gegen die für sie „fremden" Gewebe des Empfängers („Spender-gegen-Wirt-Reaktion") zu verhindern. Eine erste klinische Studie mit universellen CD19-CAR-T-Zellen, die in London durchgeführt wurde, basierte auf der TALEN-Technologie, einer alternativen, etwas früheren Methode des Genome-Editing (Qasim et al., 2017). Inzwischen testet die US-

33 Dies gilt sowohl für CAR- als auch für TCR-basierte Ansätze.

34 Oft wird eine Kostenübernahme im Rahmen von Einzelfallentscheidungen der Kassen entschieden.

35 Nicht zu verwechseln mit den universellen CAR-Konstrukten (siehe Fußnote 21).

36 Dafür hat sich die englische Redewendung „off-the-shelf" („direkt vom Regal" bzw. „ab Lager") eingebürgert.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Firma CRISPR Therapeutics universelle CAR-T-Zellen mit verschiedenen CAR-Konstrukten.[37] Alternativ wird auch versucht, statt der T-Lymphozyten genetisch modifizierte „Natural Killer"-Zellen (NK) für die Immuntherapie zu nutzen. Auch mit CAR-NK-Zellen laufen bereits eine Reihe (früher) klinischer Studien (siehe z. B. Liu et al., 2020). Wie die universellen CAR-T-Zellen sind CAR-NK-Zellen bei Bedarf „off-the-shelf" verfügbar.

Eine andere Möglichkeit, die Herstellung individueller Zellpräparate zu umgehen, besteht darin, die T-Zellen direkt im Körper scharf zu stellen. Zu diesem Zweck können die T-Zellen z. B. im Körper des Patienten (in vivo) mit geeigneten CAR- bzw. TCR-Konstrukten genetisch modifiziert werden. Hierfür müssen spezielle Vektoren entwickelt werden, die die CARs oder TCRs ausschließlich in die T-Zellen des Patienten einbauen. Führende Arbeiten auf diesem Gebiet, welches sich noch in der präklinischen Entwicklung befindet, stammen von der Gruppe um Christian Buchholz (siehe z. B. Pfeiffer et al., 2018).

Der alternative Ansatz der Aktivierung einer krebsspezifischen Immunantwort im Patienten durch Vakzinierung mit krebsspezifischer mRNA wurde bereits oben kurz angesprochen. Im ersten Schritt werden anhand einer Probe (Biopsie) der Tumorzellen krebsspezifische Mutationen identifiziert. Dazu macht man sich die neue Hochdurchsatzsequenzierung[38] zunutze. Interessant sind vor allem solche Mutationen, die in allen oder nahezu allen Tumorzellen vorkommen. Anhand des genetischen Codes werden solche Mutationen ausgewählt, die zu Änderungen in kodierten Proteinen in den Krebszellen führen. Schließlich können mithilfe bioinformatischer Methoden jene Proteinveränderungen identifiziert werden, die in dem jeweils betroffenen Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Immunantwort hervorrufen werden. Für die (z. B. 10) besten Kandidaten werden mRNA hergestellt, die zu einem patientenspezifischen Vakzin vermischt werden. Dieser Ansatz ist es, an dem Uğur Şahin und Özlem Türeci seit Jahren forschen (Sahin et al., 2014; Kreiter et al., 2015; Sahin/Türeci, 2018) und den sie mit ihrer Firma BioNTech erfolgreich in vielversprechende klinische Studien überführt haben (Sahin et al., 2017). Während solche personalisierten Ansätze sehr aufwendig sind, kann die mRNA-Technologie auch dazu genutzt werden, breit anwendbare Vakzinierungen gegen häufige TAAs zu entwickeln, oder sogar die Aktivität von CAR-T-Zellen zu verstärken (Reinhard et al., 2020; Sahin et al., 2020). Dass die Technologie schließlich auch zur schnellsten Impfstoffentwicklung gegen ein pandemisches Virus

37 Die Klinik für Stammzelltransplantationen des UK Hamburg-Eppendorf nimmt als einziges europäisches Zentrum an der „CARBON"-Studie mit universellen CD19-CAR-T-Zellen zur Behandlung rezidivierender bzw. refraktärer B-Zell-Krebserkrankungen teil. Siehe unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04035434 [10.02.2021].

38 „Next-generation sequencing" (NGS) (siehe Mundlos, Kap. 4).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

in der Geschichte führen würde, kam wahrscheinlich auch für die beiden Tumorimmunologen überraschend.

6.2.2 Direkte Tumorzerstörung

Während die oben beschriebene zellbasierte Immuntherapie sich quasi von hinten an den Tumor anschleicht (und zumindest derzeit noch sehr aufwendig ist), zielen die im Folgenden beschriebenen Strategien unmittelbar auf die (möglichst hochspezifische) Zerstörung der Tumorzellen. Bereits in den 1990er Jahren wurden dafür sog. Suizidgenansätze[39] entwickelt, die es sogar in die Phase-III-Testung zur Behandlung des Glioblastoms (ein unheilbarer Hirntumor) schafften. Der klinische Misserfolg einer relativ großen Phase-III-Studie von Novartis (Stein et al., 2010) trug dazu bei, dass sich „Big Pharma" seinerzeit praktisch vollständig aus der Gentherapie zurückzog. Trotzdem wird der Suizidgenansatz gerade für häufig inoperable oder nicht komplett resektierbare Tumoren wie das Glioblastom auch heute noch, mit optimierten Suizidgenen und Vektoren, weiterverfolgt.[40]

Ein anderer klinischer Ansatz beruhte darauf, in die malignen Zellen eine korrekte Kopie des in fast allen menschlichen Tumoren mutierten TP53-Gens einzubringen. Als sog. Tumorsuppressor hat das p53 genannte Protein eine zentrale Wächterfunktion, verhindert also normalerweise die Vermehrung bösartiger Zellen, sodass diese erst möglich wird, wenn das TP53-Gen durch Mutationen inaktiviert ist. Wird in die Tumorzellen erneut eine funktionale Genkopie eingebracht, stoppt die unkontrollierte Zellteilung, die Zellen sterben ab oder differenzieren in normales Gewebe. Es war eine internationale Sensation, als im Jahr 2003 in China adenovirale TP53-Vektoren als weltweit erstes kommerzielles Gentherapieprodukt (Gendicine®) zugelassen wurden.[41] Nach einer jüngeren Arbeit wurden in den ersten 12 Jahren nach der Zulassung in China mit dem Vektor > 30.000 Patienten behandelt und > 30 klinische Studien durchgeführt. Laut der zitierten Arbeit (Zhang et al., 2018) zeigte Gendicine® ein exzellentes Sicherheitsprofil und erzielte, in Kombination mit Chemo- und Radiotherapie, ein deutlich verbessertes Langzeitüberleben, nicht nur bei Kopf-Hals-Tumoren, sondern auch bei einer Reihe anderer Krebsarten.

39 Suizidgene lösen den programmierten Zelltod aus, auch Apoptose genannt. Das bedeutet, dass die Zellen kontrolliert absterben.

40 Siehe u. a. Hossain et al. (2019); Übersicht z. B. in Hossain et al. (2020).

41 Zulassung durch die China Food and Drug Administration (CFDA) auf Antrag von Shenzhen SiBiono GeneTech Co für die Indikation Kopf-Hals-Tumoren, der kommerzielle Markteintritt erfolgte 2004.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Allerdings ist der Erfolg beider oben beschriebener Konzepte dadurch limitiert, dass der therapeutische Vektor zumindest theoretisch jede Tumorzelle (inkl. bereits gestreuter Metastasen) erreichen müsste, um eine Rückkehr des Tumors zu verhindern.[42] Eine Lösung dieses Problems versprechen sog. konditionell replizierende,[43] onkolytische Viren. Diese Viren können sich nur in Krebszellen vermehren, wobei sie diese im Zuge ihrer Vermehrung zerstören („lysieren"). Um Viren tumorspezifisch zu machen, kann man verschiedene Besonderheiten der Krebszellen ausnutzen, wie z. B. die oben beschriebenen häufig anzutreffenden Mutationen in TP53 oder auch den für die erhöhte Teilungsrate umgestellten Stoffwechsel. Der Ansatz beruht also darauf, einen (Wachstums-)Vorteil der Krebszellen in eine Achillesferse umzuwandeln. Entsprechend basierte das erste, bereits in den 1990er Jahren in den USA entwickelte onkolytische Viren-Therapeutikum (ONYX015) darauf, dass das genutzte Adenovirus genetisch so modifiziert worden war, dass es das p53-Protein nicht mehr binden konnte (Heise et al., 1997). Damit konnte das Virus zwar weiterhin in alle Zellen eindringen, sich aber nicht mehr in normalen, sondern eben nur noch in p53-negativen, also Krebszellen, vermehren. Dies illustriert das selbstlimitierende Grundprinzip der onkolytischen Viren – solange noch Tumorzellen im Körper sind, können sich die Viren vermehren und diese zerstören. Leider wird dieser, in der Theorie quasi perfekte Therapieansatz, vor allem dadurch konterkariert, dass das Immunsystem des Patienten seine Aufgabe erfüllt und die replizierenden Viren als Eindringlinge erkennt und zerstört. Nicht zuletzt dies war der Grund, dass die klinische Testung des ersten onkolytischen Virus ONYX015 weniger erfolgreich verlief als erwartet, insbesondere, da für die Herstellung des Virus ein weit verbreiteter Serotyp (AdV5)[44] genutzt wurde, gegen den viele Patienten bereits vorab immunisiert waren (Kirn, 2001). Überraschend wurde ein praktisch identisches onkolyisches Virus im Jahr 2005, d. h. kurze Zeit nach dem Abbruch der Entwicklung in den USA, unter dem Namen Oncorine® als weltweit zweites Gentherapeutikum in der VR China kommerziell zugelassen. Initiale Reporte chinesischer Autoren berichteten

42 Um diese Aufgabe zu erleichtern, werden die Gentherapien wie beschrieben mit klassischen Krebstherapien (Chemo, Bestrahlung) kombiniert; trotzdem bleibt das Problem bestehen, dass zum Zeitpunkt der Behandlung nicht alle Zellen erreicht werden können. Um einen andauernden Therapieerfolg zu erreichen, setzt man darauf, dass die Zerstörung eines Großteils der Tumorzellen zu einer Aktivierung tumorspezifischer Immunzellen führt, die die verbliebenen malignen Zellen abtöten.

43 „Konditionell replizierend" bedeutet, dass bestimmte Bedingungen zwingend vorliegen müssen, damit sich das Virus vermehren kann.

44 Adenoviren sind typische Erreger von „grippalen" Infekten beim Menschen; der Serotyp definiert ein bestimmtes Virus aus der besagten Virusfamilie. Zuletzt wurden adenovirale Vektoren im Kontext der Vektorimpfstoffe (AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sputnik) gegen SARS-CoV2 weithin bekannt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

von deutlich besseren klinischen Resultaten (Liang, 2012), was damit zusammenhängen könnte, dass der AdV5-Serotyp in China wesentlich seltener zu sein scheint. Nach einer aktuelleren Übersichtsarbeit scheint die Entwicklung von Oncorine® allerdings recht schnell nach der Markteinführung weitgehend eingestellt worden zu sein (Liang, 2018).

Glücklicherweise führte der mangelnde Erfolg des ersten onkolytischen Virus nicht dazu, dass das ganze Konzept infrage gestellt wurde. Stattdessen wurde eine Reihe sehr unterschiedlicher Virusarten genetisch so modifiziert, dass möglichst effiziente und spezifische onkolytische Viren resultieren. Die Spezifität wird dabei nicht nur über die Anpassung an die oben eingeführten Achillesfersen der Krebszellen erreicht, sondern zusätzlich z. B. dadurch, dass die Viren gezielt nur noch bestimmte Zellen, z. B. sog. Krebsstammzellen, infizieren können (Bach et al., 2013). Zudem bringen moderne onkolytische Viren zusätzlich stimulierende Faktoren, z. B. geeignete Botenstoffe, in die Krebszellen ein, um zusätzlich zu ihrem eigenen tumorlytischen Effekt auch noch Immunzellen zu aktivieren.

Ende 2015 wurde, nach erfolgreichem Abschluss der Zulassungsstudie (Andtbacka et al., 2015), das in den USA entwickelte, vom *Herpes simplex Virus* abgeleitete onkolytische Virus T-Vec (Imlygic®, Firma Amgen) in den USA und Europa zur Behandlung des schwarzen Hautkrebses (malignes Melanom) zugelassen. Eine Reihe weiterer onkolytischer Viren befindet sich in zum Teil weit fortgeschrittener klinischer Testung, sodass mit weiteren Zulassungen in den kommenden Jahren zu rechnen ist. Auch Forscher aus und in Deutschland[45] haben eine Reihe wichtiger Beiträge zur Entwicklung verschiedener onkolytischer Viren geleistet (Übersicht: Ungerechts et al., 2017).

6.3 Monogene Erbkrankheiten

Als sozusagen „natürliches" Ziel der Gentherapie stellten monogene Erbkrankheiten die ersten Indikationen für gentherapeutische Interventionen dar. Tatsächlich wurde bereits Anfang der 1970er Jahre versucht, angeborene Stoffwechselkrankheiten durch Genersatz zu behandeln.[46] Auch die erste „offizielle" Gentherapiestudie 1990 am National Institute of Health der USA zielte auf die Behandlung eines angeborenen Gendefekts, der zu dem schweren Immunmangelsyndrom ADA-SCID[47] führt. Nicht zuletzt vor

45 Z. B. C. Buchholz, C. Engeland, F. Kühnel, D. von Laer, U. Lauer, M. Mühlebach, D. Nettelbeck, J. Rommelaere und G. Ungerechts.

46 Der weltweit wahrscheinlich erste Gentherapieversuch wurde in Köln durchgeführt. Ausführlich in Fehse et al. (2011).

47 Durch den Mangel an Adenosindeaminase (ADA) verursachte „Severe Combined Immune Deficiency".

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

dem Hintergrund der rasanten Entwicklung der Methoden des Genome-Editing stehen heute Ansätze zur Genkorrektur bei monogenen Erbkrankheiten mehr denn je im Zentrum vieler Forschungsaktivitäten.

Auch die ersten, in der Öffentlichkeit kaum wahrgenommenen klinischen Erfolge der Gentherapie wurden bei der Behandlung schwerer angeborener Immundefizienzen, die unbehandelt meist schon im Teenageralter zum Tod führen, erzielt (Aiuti et al., 2002; Hacein-Bey-Abina et al., 2002). Aus einer dieser Studien resultierte die erste in Europa zugelassene zellbasierte Gentherapie.[48] Ein Grundprinzip der in den 1990er und 2000er Jahren entwickelten Gentherapien war die Nutzung integrierender retroviraler Vektoren für die genetische Modifikation der Blutstammzellen außerhalb des Körpers (ex vivo).[49] Entscheidende Grundlagen für die Anwendung retroviraler Vektoren im Rahmen der Gentherapie waren am Hamburger Heinrich-Pette-Institut[50] von Wolfram Ostertag, Rudi Jaenisch und Mitarbeitern gelegt worden.[51] Die obligatorische Integration retroviraler Vektoren in das Genom der Zielzellen gewährleistet eine langfristige Wirkung der Gentherapie, da die Genkorrektur auch bei Zellteilungen an die jeweiligen Tochterzellen weitergegeben wird. Leider ist die Integration der Vektoren jedoch nicht steuerbar und kann in seltenen Fällen zur Aktivierung benachbarter (Protoonko-) Gene[52] führen, was eine unkontrollierte Zellvermehrung auslösen kann. Dies wurde experimentell zuerst in Hamburg als seltene Nebenwirkung im Mausmodell gezeigt (Li et al., 2002; Kustikova et al., 2005), manifestierte sich aber später leider auch in klinischen Studien (Hacein-Bey-Abina et al., 2008; Howe et al., 2008; Stein et al., 2010; Braun et al., 2014).[53] Auch wenn die in der Folge bei Betroffenen beobachteten Leukämien in fast allen Fällen erfolgreich behandelt werden konnten, müssen solche schweren Nebenwirkungen natürlich soweit möglich ausgeschlossen werden. Inzwischen wurden deutlich verbesserte retrovirale Vektoren (Morgan et al., 2021) entwickelt, sodass das Risiko der Leukämieentstehung in den aktuellen Gentherapiestudien mit Blutstammzellen offensichtlich entscheidend minimiert werden konnte. Interessanterweise nutzt die bisher

48 Strimvelis®; die genetische Modifikation der Blutstammzellen erfolgt außerhalb des Körpers.

49 Ausführlicher in Fehse et al. (2011), Fehse/Abramowski (2021).

50 Das Institut erhält einen neuen Namen. Siehe unter: https://www.hpi-hamburg.de/de/aktuelles/presse/einzelansicht/archive/2021/article/entscheidung-fuer-namensaenderung/?tx_ttnews%5Bmonth%5D=04&cHash=75945135ac130af813180c6597b6cc48 [21.05.2021].

51 Übersicht in Morgan et al. (2021).

52 Protoonkogene sind normalerweise wachstumsregulierende, aber potenziell krebsauslösende Gene. Deutsche Forscher haben entscheidende Beiträge zur Aufklärung der Mechanismen der Leukämieentstehung geleistet: u. a. Li et al. (2002), Kustikova et al. (2005), Modlich et al. (2005 und 2006), Deichmann et al. (2007), Schmidt et al. (2007), Schwarzwaelder et al. (2007).

53 Ausführlich beschrieben in Fehse et al. (2011).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

einzige (nur in Europa) zugelassene Ex-vivo-Gentherapie (Strimvelis®) jedoch Vektoren des ursprünglichen Typs. Strimvelis® wird zur Behandlung von ADA-SCID (siehe oben) eingesetzt, es zeigte in den klinischen Studien eine sehr gute Wirksamkeit, ohne dass es über einen Zeitrum von ca. 20 Jahren zur Entstehung der bei der Behandlung anderer Immunmangelkrankheiten beobachteten Leukämien gekommen wäre (Aiuti et al., 2002 und 2007). Jedoch wurde im Oktober 2020 ein erster Leukämiefall berichtet, der zum vorläufigen Stopp der Anwendung von Strimvelis® führte.[54]

Auch die erste Zulassung einer sicherheitsoptimierten, auf lentiviralen Vektoren basierenden Blutstammzellgentherapie (Zynteglo®) nach erfolgreichen klinischen Studien (Thompson et al., 2018) erfolgte im Jahr 2019 in Europa. Dabei handelt es sich um eine Therapie für bestimmte Formen der β-Thalassämie.[55] Allerdings startete die kommerzielle Anwendung offensichtlich erst im Jahr 2021, was auf Probleme bei der Herstellung der Vektoren zurückgeführt wird. Darüber hinaus führt der sehr hohe Preis (ca. 1,8 Mio. US$ für die einmalige Behandlung) zu andauernden kontroversen Diskussionen.[56]

Neben der Ex-vivo-Modifikation von i. d. R. Blutstammzellen zur Behandlung angeborener Erkrankungen des Blutsystems wurden in den letzten Jahren zunehmende Erfolge bei der Korrektur schwerer monogener Erbkrankheiten in vivo erreicht. Dabei werden die Genvektoren direkt in das zu modifizierende Gewebe oder ins Blut gespritzt, um die Produktion eines fehlenden Proteins in den relevanten Zellen des Körpers zu gewährleisten.[57] In der unmittelbaren Anwendung ist die In-vivo-Gentherapie somit einfacher, weil die genetische Modifikation nach Applikation der geeigneten Vektoren im Körper quasi von selbst erfolgt, während bei der Ex-vivo-Gentherapie eine aufwendige Zellaufreinigung und -kultivierung in Reinraumlaboren erforderlich ist. Aber auch bei der In-vivo-Anwendung ist es natürlich essenziell, eine ausreichende Anzahl von Zellen genetisch zu korrigieren, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Da der Prozess in vivo nicht kontrolliert werden kann, müssen klinische Effizienz und Sicherheit durch entsprechend umfangreiche präklinische Studien sichergestellt werden.

54 Siehe unter: https://ir.orchard-tx.com/index.php/news-releases/news-release-details/orchard-statement-strimvelisr-gammaretroviral-vector-based-gene [16.04.2021].

55 Thalassämien liegen Mutationen im Globin-Gen zugrunde, wodurch das Hämoglobin nicht in ausreichender Menge vorliegt. Dies führt zum eingeschränkten Sauerstofftransport durch die roten Blutkörperchen.

56 Am 20.04.2021 kündigte die Firma BlueBird Bio den Rückzug vom deutschen Markt an, da keine Einigung bezüglich der Erstattung der Therapie erzielt werden konnte. Siehe unter: https://www.biopharmadive.com/news/bluebird-withdraw-zynteglo-germany-price/598689/ [Zugriff: 16.04.2021].

57 Ausführlich in Fehse et al. (2011), Fehse/Abramowski-Mock (2021).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Für die meisten In-vivo-Anwendungen werden heute Vektoren genutzt, die auf adenoassoziierten Viren (AAV) basieren. AAV-Vektoren sind nicht zuletzt deshalb interessant, weil die Ursprungsviren Menschen zwar infizieren können, aber apathogen sind, also keine Krankheiten auslösen.[58] Während Wildtypviren häufig (an einer bestimmten Stelle auf Chromosom 19) in das Genom infizierter Zellen integrieren, liegen die abgeleiteten Vektoren in der Regel episomal, d. h. in nicht-integrierter Form, im Zellkern vor. Daraus ergibt sich, dass AAV-Vektoren sich für eine langfristige Genkorrektur nur solcher Zellen eignen, die sich nicht mehr teilen (sog. postmitotische Zellen).[59]

Die erste Zulassung für ein AAV-basiertes gentherapeutisches Arzneimittel wurde durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im Jahr 2012 für Glybera® gewährt, das für die Behandlung einer extrem seltenen Erbkrankheit (Lipoproteinlipasedefizienz, LPLD) vorgesehen war. Allerdings erwies sich Glybera® in kommerzieller Hinsicht als Misserfolg – aufgrund der sehr hohen Kosten (ca. 900.000 €), denen ein relativ geringer klinischer Effekt gegenüberstand, kam es offensichtlich nur zu einer einzigen kommerziellen Anwendung. Das Medikament wurde in der Zwischenzeit auch wieder vom Markt genommen.

Ende 2017 wurde in den USA (EMA: Ende 2018) eine AAV-basierte Gentherapie (Luxturna®) der Firma Spark (außerhalb der USA an Novartis lizenziert) zur Behandlung einer angeborenen degenerativen Netzhauterkrankung, die zu fortschreitender Erblindung führt, zugelassen (Maguire et al., 2019). Da es sich bei der Netzhaut um ein verhältnismäßig kleines Zielgewebe handelt, ist die Vektorproduktion hier kein limitierender Faktor. Trotzdem wurde der Preis mit ca. 400.000 € pro Auge sehr hoch angesetzt, was auch hier kritisch diskutiert wurde. Mehrere Autoren verwiesen aber auf ein, nicht zuletzt angesichts fehlender Behandlungsalternativen positives Kosten-Nutzen-Verhältnis (z. B. Johnson et al., 2019).

Die größten Schlagzeilen im Bereich neuer (Gen-)Therapien machte in den letzten Jahren das Medikament Zolgensma®, das für die Behandlung der kindlichen Spinalen Muskelatrophie (SMA) entwickelt wurde. Bei SMA handelt es sich um eine seltene, rezessive Erbkrankheit, bei der es durch den Verlust von Motoneuronen zu einem fortschreitenden Muskelschwund kommt. Kinder, die an sehr schweren Verlaufsformen

58 Deutsche Forscher wie H. Büning, D. Grimm, U. Hacker, M. Hallek, J. Kleinschmidt und M. Trepel haben wichtige Beiträge zur Entwicklung der AAV-Vektoren, insbesondere zum Targeting durch Kapsidmodifikation geleistet (Müller et al., 2003; Perabo et al., 2003). Übersicht: Grimm/Büning (2017), Hacker et al. (2020).

59 Viele Gewebe des Körpers zeigen unter normalen Bedingungen keine oder nur eine sehr geringe Teilungsaktivität, z. B. Nervengewebe, Gehirn oder Leber. Letztere kann aber im Falle der Zerstörung von Lebergewebe das Teilungsprogramm wieder aktivieren, wie schon die alten Griechen wussten (Prometheus!).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

leiden, versterben meist in den ersten Lebensjahren oder müssen beatmet werden, um überleben zu können. Der gentherapeutische Ansatz mit AAV-Vektoren basierte auf akademischen Vorarbeiten u. a. in Columbus (Ohio) und Paris zum Ersatz des defekten SMN1-Gens („Survival Motor Neuron") mithilfe eines AAV9-Vektors (Foust et al., 2010; Dominguez et al., 2011). Die klinische Entwicklung (Foust et al., 2010; Dominguez et al., 2011) erfolgte später unter dem Namen AVXS-101 durch das Start-up Avexis, das im Jahr 2018 für 8,7 Mrd. US$ von Novartis übernommen wurde. Die Therapie wurde 2019 unter dem Handelsnamen Zolgensma® für die Behandlung von Kindern unter 2 Jahren in den USA[60] und später in mehreren anderen Ländern lizenziert (Europa: Mai 2020). Die Zulassung war durch einen Datenmanipulationsskandal bei Avexis überschattet, in dessen Rahmen auch Vorwürfe gegen Novartis erhoben wurden. Die FDA erhielt die Zulassung jedoch aufgrund des nachgewiesenen klinischen Nutzens aufrecht.[61]

Weitere kontroverse Diskussionen löste der Spitzenplatz als teuerstes Arzneimittel der Welt (2,1 Mio. US$ für eine einmalige Behandlung) aus, bei dem sich Novartis u. a. auf die Kosten für das bis dahin einzig zugelassene, im Vergleich weniger wirksame Medikament Spinraza® berief.[62] Allen Diskussionen zum Trotz war die Nachfrage bei Betroffenen verständlicherweise sehr groß. Zusammen mit Herstellungsproblemen für die sehr großen Mengen an benötigtem Vektor führte dies dazu, dass Novartis die Therapie anfangs nur in begrenztem Umfang bereitstellen konnte. Vor diesem Hintergrund kam es zu einem internationalen Aufschrei,[63] als Novartis Ende 2019 ankündigte, 100 Dosen von Zolgensma® für Betroffene außerhalb der US-Zulassung über ein Losverfahren zur Verfügung zu stellen.[64]

Auf der Basis exzellenter Studiendaten (Nathwani et al., 2014; George et al., 2017) war auch die Zulassung einer ersten AAV-Vektor-basierten Gentherapie zur Behandlung der Hämophilie B, einer Form der Bluterkrankheit, durch die FDA bereits für 2020

60 Danach ist der therapeutische Effekt nur noch gering.

61 Siehe unter: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy [22.04.2021].

62 Spinraza beruht ebenfalls auf gentechnischen Methoden (sog. Oligonukleotiden, d. h. kurzen DNA-Abschnitten), ist aber formal keine Gentherapie. Es muss lebenslang gegeben werden und kostet im ersten Anwendungsjahr ca. 600.000 €, danach 300.000 €/Jahr.

63 Siehe unter: https://en.wikipedia.org/wiki/Onasemnogene_abeparvovec [22.04.2021].

64 Da viele der Kinder bereits in den ersten beiden Lebensjahren versterben oder beatmungspflichtig werden (und auch die Zulassung nur für Kinder bis 2 Jahre gültig ist), hatten die meisten Betroffenen keine Zeit, auf die Zulassung zu warten. Es gibt aber auch Ethiker, die das Losverfahren angesichts der Umstände als das wahrscheinlich bestmögliche bezeichneten. Siehe unter: https://en.wikipedia.org/wiki/Onasemnogene_abeparvovec [22.04.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

erwartet worden. Allerdings hat sich das Zulassungsverfahren verzögert und wird frühestens 2022 abgeschlossen sein.[65]

Zusammengefasst wurden mit AAV-Vektoren große Fortschritte bei der Behandlung monogen verursachter Erbkrankheiten erreicht – bis heute wurden nur AAV-basierte Verfahren für In-vivo-Gentherapien lizenziert. Unerwarteter Weise wurde im Zuge der breiten klinischen Anwendung dieser Vektoren allerdings auch eine Reihe zum Teil schwerster Nebenwirkungen beobachtet. So entwickelten fünf (von mehr als 800 behandelten) Patienten nach Behandlung mit Zolgensma® thrombotische Mikroangiopathien, eine gefährliche Gefäßverschlusserkrankung, die bei einem Patienten leider tödlich endete.[66] Zudem war die Applikation hoher Dosen der AAV-Vektoren bei verschiedenen Muskelerkrankungen in mehreren Fällen mit schwerer akuter Toxizität (überschießende Immunreaktionen oder Leberdysfunktionen) verbunden. Auch kam es nach sehr vielversprechenden Ergebnissen in der niedrigeren Dosisgruppe einer Studie zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Reifungsstörung der Muskeln (Myotubuläre Myopathie) durch AAV-vermittelten Transfer des defekten Myotubularin-1-Gens bei zwei von drei Studienpatienten in der nächsthöheren Dosisgruppe[67] zu massiven Leberschäden, die in der Folge zum Tod der Patienten führten (No authors, 2020).

Schließlich steht der Konflikt hinsichtlich des potenziellen Risikos der Entstehung von Leberkrebs als Folge der ungewollten und zufälligen Integration der AAV-Vektoren weiter im Raum (Donsante et al., 2007). Auch wenn dieses Risiko oft in Frage gestellt wird, unterstützen neuere präklinische Studien sowohl im Maus- als auch im Großtiermodell, dass es sich um ein definitives Risiko handelt (Dalwadi et al., 2021).[68] Dies unterstreicht die Wichtigkeit umfassender präklinischer und klinischer Studien für eine detaillierte Risiko-Chancen-Abwägung.

Vielfach wird das Genome-Editing als mögliche, potenziell wirksamere und sicherere Alternative für die In-vivo-Genkorrektur angesehen. Allerdings müssen auch die Komponenten des Genome-Editing mithilfe geeigneter Vektoren an die richtige Stelle im Körper gebracht werden. Auch hier sind also umfassende Studien notwendig, um effiziente Therapien entwickeln zu können. Da aus Platzgründen eine umfassende Dis-

65 Siehe unter: https://abcnews.go.com/Health/wireStory/fda-blocks-anticipated-biomarin-hemophilia-gene-therapy-72469954 [22.04.2021].

66 Siehe unter: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/21-03-18-rhb-zolgensma-onasemnogen-abeparvovec.pdf?__blob=publicationFile&v=3 [28.04.2021].

67 In der ersten Dosisgruppe wurden $1x10^{14}$ Vektorgenome pro kg verabreichtet, in der zweiten eine (nur) dreimal höhere Dosis.

68 Siehe unter: https://www.sciencemag.org/news/2020/01/virus-used-gene-therapies-may-pose-cancer-risk-dog-study-hints [22.04.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

kussion der Chancen und Herausforderungen des klinischen Genome-Editing hier nicht möglich ist, sei auf eine aktuelle Publikation zu diesem Thema verwiesen (Fehse/Abramowski-Mock, 2021; siehe Fehse et al., Kap. 9).

6.4 Zusammenfassung

Wie oben an einigen Beispielen dargestellt, hat die somatische Gentherapie in den letzten Jahren einen sehr starken Aufschwung erlebt, der sich nicht zuletzt in der Zulassung einer Reihe von Produkten manifestiert hat. Angesichts auf breiter Front weit fortgeschrittener, erfolgreicher klinischer Studien ist auch in den nächsten Jahren mit weiteren Zulassungen sowohl im Bereich der Krebsgentherapie (Immuntherapie, onkolytische Viren) als auch bei der Behandlung monogener Erbkrankheiten zu rechnen. Allerdings spielt sich die aktuelle Entwicklung hauptsächlich in den USA und China ab, Europa im Allgemeinen und Deutschland im Besonderen wurden weitgehend abgehängt. Darin spiegelt sich sowohl der größere Aufwand für die Durchführung klinischer Studien als auch die zurückhaltende Finanzierung derselben in Europa wider. Besagte Entwicklung ist umso ärgerlicher, als dass deutsche Forscher auf vielen Gebieten essenzielle Beiträge zum Fortschritt der Gentherapie geleistet haben bzw. aktuell leisten. Um umfassender von den Früchten dieser Arbeiten profitieren zu können, müssten neue Strukturen und Finanzierungsinstrumente geschaffen werden.

6.5 Literaturverzeichnis

Aiuti, A. et al. (2002): Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. In: Science 296: 2410–2413.

Aiuti, A. et al. (2007): Multilineage hematopoietic reconstitution without clonal selection in ADA-SCID patients treated with stem cell gene therapy. In: J Clin Invest 117(8): 2233–2240.

Andtbacka, R. H. et al. (2015): Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. In: J Clin Oncol 33(25): 2780–2788.

Arcangeli, S. et al. (2020): Overcoming key challenges in cancer immunotherapy with engineered T cells. In: Curr Opin Oncol 32(5): 398–407.

Ayuk, F. A. et al. (2019): Chancen und Risiken der CAR-T-Zell-Therapie. In: Hamburger Ärzteblatt 73(10): 30–32. Unter: www.aerztekammer-hamburg.org/files/aerztekammer_hamburg/ueber_uns/hamburger_aerzteblatt/archiv/haeb2019/haeb_10_2019.pdf [27.01.2021].

Ayuk, F. A. et al. (2021): Axicabtagene ciloleucel in vivo expansion and treatment outcome in aggressive B-cell lymphoma in a real-world setting. In: Blood Advances 5(11): 2523–2527. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003959.

Bach, P. et al. (2013): Specific elimination of CD133+ tumor cells with targeted oncolytic measles virus. In: Cancer Res. 73(2): 865–874.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Bendle, G. M. et al. (2010): Lethal graft-versus-host disease in mouse models of T cell receptor gene therapy. In: Nat Med 16(5): 565–570.
Berdien, B et al. (2014): TALEN-mediated editing of endogenous T-cell receptors facilitates efficient reprogramming of T lymphocytes by lentiviral gene transfer. In: Gene Ther 21(6): 539–548. DOI: 10.1038/gt.2014.26.
Braun, C. J. et al. (2014): Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome-long-term efficacy and genotoxicity. Sci Transl Med. 6(227): 227ra33. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007280.

Chmielewski, M./Abken, H. (2015): TRUCKs: the fourth generation of CARs. In: Expert Opin Biol Ther 15(8): 1145–1154.

Dalwadi, D. A. et al. (2021): Liver Injury Increases the Incidence of HCC following AAV gene therapy in mice. In: Mol Ther 29(2): 680–690.
Day, J. W. et al. (2021): Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. In: Lancet Neurol 20(4): 284–293.
Deichmann, A. et al. (2007): Vector integration is nonrandom and clustered and influences the fate of lymphopoiesis in SCID-X1 gene therapy. In: J Clin Invest 117: 2225–2232.
Dominguez, E. et al. (2011): Intravenous scAAV9 delivery of a codon-optimized SMN1 sequence rescues SMA mice. In: Hum Mol Genet. 20(4): 681–93.
Donsante, A. et al. (2007): AAV vector integration sites in mouse hepatocellular carcinoma. In: Science 317(5837): 477.

Fehse, B./Abramowski-Mock, U. (2021): Anwendung des Genome Editing in der somatischen Gentherapie: Eine Einführung. Springer Fachmedien, Wiesbaden.
Fehse, B./Domasch, S. (2015): Themenbereich somatische Gentherapie: Translationale und klinische Forschung. In: Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Band 32. Nomos, Baden-Baden: 211–308.
Fehse, B. et al. (2011): Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen. In: Domasch, S./ Fehse, B. (Hrsg.): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Forum W, Dornburg: 31–40.
Foust, K. D. et al. (2010): Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. In: Nat Biotechnol 28(3): 271–274.
Fredrickson, D. S. (1991): Asilomar and recombinant DNA. The end of the beginning. In: Biomedical Politics: 258–292.

Gagelmann, N. et al. (2020): Development of CAR-T cell therapies for multiple myeloma. In: Leukemia 34(9): 2317–2332.
George, L. A. et al. (2017): Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. In: N Engl J Med 377(23): 2215–2227. DOI: 10.1056/NEJMoa1708538.
Grimm, D./Büning, H. (2017): Small but increasingly mighty: Latest advances in AAV vector research, design, and evolution. In: Hum Gene Ther 28(11): 1075–1086.
Gross, G. et al. (1989): Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. In: Proc Natl Acad Sci U S A. 86(24): 10024-10028.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Grupp, S. A. et al. (2013): Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. In: N Engl J Med 368(16): 1509–1518.

Hacein-Bey-Abina, S. et al. (2008): Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. In: J Clin Invest 118: 3132–3142.
Hacker, U. T. et al. (2020): Towards clinical implementation of adeno-associated virus (AAV) vectors for cancer gene therapy: Current status and future perspectives. In: Cancers 12(7): 1889. DOI: 10.3390/cancers12071889.
Heise, C. et al. (1997): ONYX-015, an E1B gene-attenuated adenovirus, causes tumor-specific cytolysis and antitumoral efficacy that can be augmented by standard chemotherapeutic agents. In: Nat Med 3(6): 639–645.
Hossain, J. A. et al. (2019): Long-term treatment with valganciclovir improves lentiviral suicide gene therapy of glioblastoma. In: Neuro Oncology 21: 890–900.
Hossain, J. A. et al. (2020): Suicide gene therapy for the treatment of high-grade glioma: Past lessons, present trends and future prospects. In: Neuro-oncology Advances 2: vdaa013.
Howe, S. J. et al. (2008): Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. In: J Clin Invest 118: 3143–3150.
Hucho, F. et al. (2005): Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Band 14. Elsevier Spektrum, München.
Hucho, F. et al. (2018): Vierter Gentechnologiebericht. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Band 40. Nomos, Baden-Baden.

Jain, M. D./Davila, M. L. (2018): Concise review. Emerging principles from the clinical application of chimeric antigen receptor T cell therapies for B cell malignancies. In: Stem Cells 36(1): 36–44.
Johnson, S. et al. (2019): Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec-rzyl vs standard care for RPE65-Mediated inherited retinal disease. In: JAMA Ophthalmol 137(10): 1115–1123.

Kalos, M. et al. (2011): T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. In: Sci Transl Med 3(95): 95ra73.
Kirn, D. (2001): Oncolytic virotherapy for cancer with the adenovirus dl1520 (Onyx-015): results of phase I and II trials. In: Expert Opin Biol Ther 1(3): 525–538.
Knipping, F. et al. (2017): Genome-wide specificity of highly efficient TALENs and CRISPR/Cas9 for T cell receptor modification. In: Mol Ther Methods Clin Dev 4: 213–224.
Kreiter, S. et al. (2015): Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to cancer. In: Nature 520(7549): 692–696. DOI: 10.1038/nature14426.
Kustikova, O. et al. (2005): Clonal dominance of hematopoietic stem cells triggered by retroviral gene marking. In: Science 308: 1171–1174.

Lederberg, J. (1967): Dangers of reprogramming cells. In: Science 158(3799): 313.
Lee, D. W. et al. (2019): ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. In: Biol Blood Marrow Transplant 25(4): 625–638.
Li, Z. et al. (2002): Murine leukemia induced by retroviral gene marking. In: Science 296: 497.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Liang, M. (2012): Clinical development of oncolytic viruses in China. In: Curr Pharm Biotechnol 13: 1852–1857.
Liang, M. (2018): Oncorine, the world first Oncolytic Virus medicine and its update in China. In: Curr Cancer Drug Targets 18(2): 171–176.
Liu, E. et al. (2020): Use of CAR-transduced Natural Killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. In: N Engl J Med 382(6): 545–553.

Maguire, A. M. et al. (2019): Efficacy, safety, and durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: Results of phase 1 and 3 trials. In: Ophthalmology 126(9): 1273–1285.
Mendell, J. R. et al. (2017): Single-dose gene-replacement therapy for Spinal Muscular Atrophy. In: N Engl J Med 377(18): 1713–1722.
Modlich, U. et al. (2005): Leukemias following retroviral transfer of multidrug resistance 1 (MDR1) are driven by combinatorial insertional mutagenesis. In: Blood. 2005 105(11): 4235-4246.
Modlich, U. et al. (2006): Cell-culture assays reveal the importance of retroviral vector design for insertional genotoxicity. In: Blood 108(8): 2545-2553.
Monjezi, R. et al. (2017): Enhanced CAR T-cell engineering using non-viral Sleeping Beauty transposition from minicircle vectors. In: Leukemia 31(1): 186–194.
Moreno-Cortes, E. et al. (2021): Chimeric antigen receptor T cell therapy in oncology – Pipeline at a glance: Analysis of the ClinicalTrials.gov database. In: Crit Rev Oncol Hematol 159: 103239.
Morgan, M. A. et al. (2021): Retroviral gene therapy in Germany with a view on previous experience and future perspectives. In: Gene Ther. DOI: 10.1038/s41434-021-00237-x.
Müller, O. J. et al. (2003): Random peptide libraries displayed on adeno-associated virus to select for targeted gene therapy vectors. In: Nat Biotech 21: 1040–1046.
Müller-Röber, B. et al. (2009): Zweiter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Band 23. Forum W, Dornburg.
Müller-Röber, B. et al. (2015): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Band 32. Nomos, Baden-Baden.

Nathwani, A. C. et al. (2014): Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. In: N Engl J Med 371(21): 1994–2004.
Neelapu, S. S. et al. (2017): Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. In: N Engl J Med 377(26): 2531–2544.
No authors (2020): High-dose AAV gene therapy deaths. In: Nat Biotechnol 38(8): 910.

Parker, K. R. et al. (2020): Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies. In: Cell 183(1): 126–142.e17.
Perabo, L. et al. (2003): In vitro selection of viral vectors with modified tropism. The adeno-associated virus display. In: Mol Ther 8: 151–157.
Porter et al. (2011): Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. In: N Engl J Med. 365(8): 725-733.
Pfeiffer, A. et al. (2018): In vivo generation of human CD19-CAR T cells results in B-cell depletion and signs of cytokine release syndrome. In: EMBO Mol Med 10(11): e9158. DOI: 10.15252/emmm.201809158.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Prommersberger, S. et al. (2021): CARAMBA: a first-in-human clinical trial with SLAMF7 CAR-T cells prepared by virus-free Sleeping Beauty gene transfer to treat multiple myeloma. In: Gene Ther. DOI: 10.1038/s41434-021-00254-w.

Qasim, W. et al. (2017): Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. In: Sci Transl Med 9(374): eaaj2013. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaj2013.

Reinhard, K. et al. (2020): An RNA vaccine drives expansion and efficacy of claudin-CAR-T cells against solid tumors. In: Science 367(6476): 446–453.
Rejeski, K. et al. (2021): CAR-HEMATOTOX: A discriminative model for CAR T-cell related hematotoxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma.

Sahin, U./Türeci, Ö. (2018): Personalized vaccines for cancer immunotherapy. In: Science 359(6382): 1355–1360.
Sahin, U. et al. (2014): mRNA-based therapeutics – developing a new class of drugs. In: Nat Rev Drug Discov 13(10): 759–80.
Sahin, U. et al. (2017): Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. In: Nature 547(7662): 222–226.
Sahin, U. et al. (2020): An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. In: Nature 585(7823): 107–112.
Schmidt, M. et al. (2007): High-resolution insertion-site analysis by linear amplification-mediated PCR (LAM-PCR). In: Nat Methods 4: 1051–1057.
Schuster, S. J. et al. (2019): Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. In: N Engl J Med 380(1): 45–56.
Schwarzwaelder, K. et al. (2007): Gammaretrovirus-mediated correction of SCID-X1 is associated with skewed vector integration site distribution in vivo. In: J Clin Invest 117: 2241–2249.
Stein, S. et al. (2010): Genomic instability and myelodysplasia with monosomy 7 consequent to EVI1 activation after gene therapy for chronic granulomatous disease. In: Nat Med. 16(2): 198-204.

Tatum, E. L. (1966): Molecular biology, nucleic acids, and the future of medicine. In: Persp Biol Med 10: 19–32.
Terheggen, H. G. et al. (1975): Unsuccessful trial of gene replacement in arginase deficiency. In: Z Kinderheilkd. 119(1): 1–3.
Thompson, A. A. et al. (2018): Gene therapy in patients with transfusion-dependent β-Thalassemia. In: N Engl J Med 378(16): 1479–1493.

Ungerechts, G. et al. (2017): Virotherapy research in Germany: From engineering to translation. In: Hum Gene Ther 28(10): 800–819.

Wagner, J. et al. (2020): CAR T cell therapy for solid tumors: Bright future or dark reality? In: Mol Ther 28(11): 2320–2339.

Zhang W. W. et al. (2018): The first approved gene therapy product for cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 Years in the clinic. In: Hum Gene Ther 29(2): 160–179.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Stephan Clemens

7. Themenbereich Grüne Gentechnologie: mit Genomeditierung zum Neustart?

Nachdem es in Deutschland und Europa über Jahre wenig Veränderung in der öffentlichen Wahrnehmung und der politischen Auseinandersetzung mit Grüner Gentechnologie gegeben hatte, werden seit einiger Zeit neue Perspektiven stärker wahrgenommen und alte Positionen überdacht. Eröffnet werden diese neuen Perspektiven durch die Potenziale der Genomeditierung. Vor allem die im Jahr 2020 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnete CRISPR/Cas-Methode (siehe auch Fehse et al., Kap. 9) wird mit hoher Geschwindigkeit weiterentwickelt. Sie ermöglicht genetische Veränderungen von Pflanzen, die mit den auf die „klassische" Gentechnologie angewandten Begriffen und Kategorien nicht hinreichend erfasst und beurteilt werden können. Dies verlangt nach einer Neubewertung, deren Notwendigkeit jüngst auch in der vom Rat der Europäischen Union in Auftrag gegebenen Studie der EU-Kommission zu „New genomic techniques"[1] festgestellt wurde. Im Folgenden werden die Perspektiven analysiert, indem die jüngste Entwicklung der Genomeditierung von Pflanzen und ihre Potenziale sowie mögliche unintendierte Effekte beschrieben werden. Nach einer Betrachtung auch „klassisch" transgener Pflanzen und der Probleme, die sich für Forschung und Anwendung insbesondere durch die faktische Verhinderung von kontrollierten Feldversuchen ergeben, werden schließlich die Gründe für die dringend erforderliche Neuaufstellung der Regulierung genetisch veränderter Pflanzen in Europa dargelegt.

7.1 Entwicklung der Genomeditierung von Pflanzen

Mit den Techniken der Genomeditierung – auch als „neue Züchtungsmethoden" bezeichnet – können erstmals pflanzliche Genome gezielt und an spezifischen Stellen verändert werden (siehe auch Fehse et al., Kap. 9). Zudem ist es möglich, die Veränderung

1 Siehe unter: https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern_biotech/new-genomic-techniques_en [09.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ganz ohne die Einführung von fremder DNA[2] oder mithilfe einer nur vorübergehenden Einführung fremder DNA in die Pflanze zu erzielen (Gao, 2021).

Die ersten programmierbaren Nukleasen („Genscheren")[3] zur Erzeugung von DNA-Doppelstrangbrüchen an vorbestimmten Stellen in Genomen waren mit Zink-Finger-Nukleasen (ZFN) und „Transcription activator-like effector"-Nukleasen (TALEN) entwickelt worden. Die DNA-schneidenden Nukleasen werden hier über spezifische DNA-Protein-Interaktionen zu bestimmten Genomsequenzen gelenkt. Voraussetzung für die Anwendung ist ein aufwendiges Design der Proteine, die mit spezifischen Sequenzen interagieren sollen. Das CRISPR/Cas-System ist in der Anwendung sehr viel einfacher. Es führt die Nuklease Cas9 – oder auch andere Proteine (siehe unten) – über eine RNA-DNA-Interaktion, also Basenpaarung, an ihre Zielstelle. Hierzu dient eine für diesen Zweck konzipierte „single guide"-RNA (sgRNA). Die sgRNA bestimmt die Stelle, an der durch Cas9 ein Doppelstrangbruch vorgenommen wird. Dieser wird im Anschluss durch eines von zwei zelleigenen Mechanismen repariert. Im einfacheren, sehr viel häufigeren Fall ist dies das „Non-homologous End Joining" (NHEJ), die nicht-homologe Verbindung der Stränge, wobei die beiden Enden ohne Vorlage wieder miteinander verbunden werden, wodurch Fehler passieren können. Hier treten als Ergebnis meist Insertionen (Einfügungen) oder Deletionen (Entfernungen) einzelner DNA-Basen an der Reparaturstelle auf. Dies führt durch Verschiebung des Leserasters fast immer zu einer Inaktivierung des betroffenen Gens. Das in Pflanzenzellen eher ineffiziente zweite System ist „Homology-directed Repair" (HDR), die homologe Reparatur/Rekombination. Hier wird der Doppelstrangbruch in Gegenwart einer Vorlage (eines „Templates") repariert. Über das Template können so auch Veränderungen der Basensequenz oder kurze zusätzliche DNA-Abschnitte eingeführt bzw. deletiert werden.

Das CRISPR/Cas-System ist zudem sehr vielseitig. In den letzten Jahren ist eine große Zahl von Varianten entwickelt worden und dieser Prozess ist sicher noch lange nicht abgeschlossen (Pickar-Oliver/Gersbach, 2019). Neben Cas9 werden inzwischen z. B. weitere Nukleasen wie Cas12a oder Cas12b verwendet. Diese Cas-Varianten unterscheiden sich in der für die Interaktion mit der DNA erforderlichen PAM-Sequenz.[4] Dabei handelt

2 DNA steht für Desoxyribonukleinsäure und bezeichnet die stabile Erbinformation, bestehend aus doppelsträngigen Molekülen mit einer Abfolge von vier Basenpaaren, die aus Basen bestehen, die mit den Buchstaben A, T, C und G abgekürzt werden (Adenin, Thymin, Cytosin und Guanin). Beim Ablesen der DNA (Transkription) wird die in der Basenabfolge beinhaltete Information auf die einzelsträngige und weniger stabile RNA (Ribonukleinsäure) übertragen. Boten-RNA („messenger RNA", mRNA) wird dann im Prozess der Translation in die Proteine übersetzt. Auf der RNA ist die Base T durch U ersetzt.

3 Nukleasen oder umgangssprachlich „Genscheren" sind Enzyme, die DNA an bestimmten Stellen schneiden können. Ein Doppelstrangbruch ist ein solcher Schnitt.

4 PAM steht für „Protospacer adjacent motif".

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

es sich um eine bestimmte Basenabfolge, die direkt benachbart an der Schnittstelle vorliegen muss, damit geschnitten werden kann. Die Verwendung von Cas-Proteinen mit anderen PAM-Sequenzen als Cas9 führt also dazu, mehr Zielsequenzen zugänglich zu machen. Noch bedeutender für die Nutzbarkeit von CRISPR/Cas ist die Entwicklung von „Base editors". Hier wird ein mutiertes Cas-Protein eingesetzt (nCas, für „CAS nickase"), das keine Doppelstrangbrüche mehr setzt und mit einer für DNA-Einzelstränge spezifischen Deaminase fusioniert ist, also einem Enzym, welches Aminogruppen (bestehend aus Stickstoff und Wasserstoff, NH_2) von anderen Molekülen abspalten kann. Dieses Enzym kann spezifische Basenaustausche wie C/G zu A/T am Einzelstrang katalysieren, indem Cytidin zu Uridin desaminiert wird.[5] Mit „Prime editors" lassen sich sogar alle 12 möglichen Basenveränderungen einführen (Anzalone et al., 2019). „Prime editors" kombinieren nCas mit einer Reversen Transkriptase, einem Enzym, welches RNA in DNA umschreiben kann. Eine modifizierte Guide-RNA enthält zusätzlich eine Vorlage für die gewünschte Editierung, welche dann in einzelsträngige DNA umgeschrieben wird und mittels der zelleigenen DNA-Reparatur Teil des Genoms (und während dieses Prozesses wieder doppelsträngig) wird. Mit den verschiedenen CRISPR/Cas-Systemen lassen sich also gezielt Gene durch kurze Insertionen oder Deletionen inaktivieren, einzelne Basen modifizieren oder kurze Sequenzabschnitte ersetzen, deletieren oder ergänzen. Diese Veränderungen entsprechen den am häufigsten in Pflanzenpopulationen vorkommenden Formen der genetischen Variation, nämlich SNPs („single nucleotide polymorphisms") und kleinen Insertionen/Deletionen („Indels") (Graham et al., 2020). Zudem sind mit CRISPR/Cas größere chromosomale Veränderungen wie Inversionen (die Drehung eines Chromosomenabschnitts um 180°) möglich, wenn zwei Doppelstrangbrüche gesetzt werden (Beying et al., 2020). Auch solche Veränderungen sind in der Natur verbreitet.

Zu den Ergebnissen der sehr raschen technologischen Entwicklung gehören inzwischen auch CRISPR/Cas-Varianten, für die RNA anstelle der DNA das Zielmolekül ist (Pickar-Oliver/Gersbach, 2019). Einzelsträngige RNA kann gezielt geschnitten werden, wodurch sich zelluläre Prozesse auf Ebene der Transkripte beeinflussen lassen.

Unabhängig von der Nuklease-Aktivität lässt sich CRISPR/Cas einsetzen, um andere Proteine gezielt an bestimmte Stellen im Genom zu leiten. Dies ist z. B. die Grundlage der Epigenomeditierung (siehe hierzu auch Alex/Winkler, Kap. 13). Ein katalytisch in-

5 Die vier Basen der DNA A, C, T und G paaren sich miteinander so, dass stets C und G oder A und T Paare bilden. Auf der RNA ist T durch U ersetzt, die Paarung betrifft dort also A und U. Wandelt man mittels Genomditierung ein C in ein U um, entspricht dies also dem Wechsel von C zu T, sodass die komplementäre Base dann A ist und nicht mehr G. Auf diese Weise kann die DNA-Sequenz gezielt verändert werden, ohne die DNA zu schneiden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

aktives Cas-Protein kann mit Enzymen fusioniert werden, die für die sequenzspezifische Methylierung von DNA oder die Methylierung bzw. Acetylierung von Histonen sorgen. Damit werden epigenetische Veränderungen gezielt gesetzt, um etwa ein Gen stillzulegen.

Enzyme und RNAs müssen für die Genomeditierung in pflanzliche Zellen eingeführt werden. Dies kann auf verschiedenen, auch für die gesetzliche Regulierung relevanten Wegen passieren. Ein DNA-Konstrukt mit der Information für Proteine und sgRNA kann durch herkömmliche Transformation in Pflanzen eingebracht werden. Nach erfolgter Editierung wird das Konstrukt sehr einfach durch Selbstung (Selbstbestäubung) oder Kreuzung aus den Nachkommen entfernt. Anders als bei den für eine bestimmte Anwendung generierten transgenen Pflanzen muss das eingeführte Gen nicht dauerhaft Teil des Genoms der Pflanze sein. Ganz ohne zwischenzeitliche Integration fremder DNA kommt die Technik aus, wenn entweder RNA oder Ribonukleoprotein-Partikel (Komplexe aus RNA und Proteinen) in eine einzelne Pflanzenzelle eingebracht werden und aus der Zelle mit editiertem Genom in vitro eine ganze Pflanze regeneriert wird.

7.2 Potenziale der Genomeditierung bei Pflanzen

In der Grundlagenforschung sind die auf CRISPR/Cas basierenden Methoden innerhalb weniger Jahre zum neuen molekularbiologischen Standard geworden. Knock-out-Mutanten, in denen bestimmte Gene gezielt ausgeschaltet sind, lassen sich leicht generieren und allelische Varianten eines Gens können funktionell charakterisiert werden. Genaktivität kann gezielt moduliert werden. So wird substanziell zur Aufklärung der Funktion von Genen und der Steuerung physiologischer Prozesse beigetragen.

Die Potenziale für die Anwendung der Genomeditierung in der Landwirtschaft werden dann besonders klar, wenn man sie im Kontext der Pflanzenzüchtung betrachtet, wo auch die meisten Anwendungen liegen werden. Züchtung basiert auf der Existenz genetischer Variation. Diese stammt im Wesentlichen aus Mutationen, d. h. der Entstehung neuer Genvarianten, und aus Rekombinationsereignissen, d. h. der Neukombination von Genvarianten. Domestikation hat zufällig aufgetretene Mutationen selektiert, wenn diese zu einer für den Menschen günstigen Veränderung von Eigenschaften geführt haben. Nutzpflanzen sind in einem Prozess der Anpassung an menschliche Bedürfnisse evolviert. So haben z. B. zahlreiche Nutzpflanzenarten die Fähigkeit zur natürlichen Samenausbreitung verloren. Subtile Veränderungen in sog. „Shattering"-Genen sorgen dafür, dass reife Samen nicht abgeworfen werden, sondern an der Mutterpflanze verbleiben, da der Zusammenhalt zwischen Zellen in der natürlicherweise ausgebildeten Trennschicht zu stark bleibt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Die Züchtung generiert durch gezielte Kreuzungen innerhalb einer Art oder zwischen verwandten Arten weitere Variationen, aus der Genotypen mit günstigen Merkmalskombinationen selektiert werden können. Allerdings müssen nachteilige Genvarianten durch mehrmalige Rückkreuzungen und aufwendige Phänotypisierungen in Feldversuchen erst wieder so weit wie möglich entfernt werden.

Eine unausweichliche Folge der Domestizierung und Züchtung ist die insgesamt verringerte genetische Variation, da immer nur bestimmte Genotypen mit für den Menschen erkennbar günstigen Eigenschaften weitervermehrt wurden und die Genpools so durch einen „Flaschenhals" gegangen sind. Zusätzliche Variation wurde über Jahrzehnte durch die ungerichtete Mutagenese mithilfe chemischer Behandlungen (durch DNA-alkylierende Reagenzien, also solche, die bestimmte chemische Verbindungen [Alkylgruppen][6] an die DNA anhängen) oder radioaktiver Strahlung erzeugt. Die auf diese Weise entstandene genetische Variation spielt für heute angebaute Sorten eine sehr große Rolle. Insgesamt sind in den letzten Jahrzehnten über 3.000 verschiedene Sorten für die kommerzielle Nutzung eingeführt worden. Ca. 50 % davon betreffen die wichtigsten Getreidearten (Graham et al., 2020). Viele mutagenisierte Sorten haben auch als Elternpflanzen in Züchtungsprogrammen gedient, sodass die genetischen Veränderungen weitergegeben wurden. Die dramatischen Fortschritte in der DNA-Sequenzierung machen es inzwischen möglich, die molekularen Spuren der Mutationszüchtung in den Genomen unserer Nutzpflanzen aufzuspüren. Eine Analyse des Pan-Genoms der Gerste, d. h. die Detektion möglichst aller strukturellen Variationen > 50 Basenpaaren der DNA (bp) innerhalb dieser Art, hat kürzlich gezeigt, dass sehr viele der in Europa angebauten Sorten eine 141 Megabasen (also 141 Millionen Basen; Mb) große Inversion in Chromosom 7H tragen (Jayakodi et al., 2020). Diese große genomische Veränderung konnte auf ein Mutageneseprogramm mit Gammastrahlung zurückgeführt werden, aus dem in den 1960er Jahren eine Sorte hervorging, die dann für die Entwicklung zahlreicher kommerziell erfolgreicher Sorten genutzt wurde.

In den letzten Jahrzehnten hat die Pflanzenzüchtung weltweit bedeutende Beiträge zur Ernährungssicherheit und der Steigerung des Lebensstandards geleistet. Allerdings ist Pflanzenzüchtung prinzipiell limitiert durch die relative Seltenheit vorteilhafter genetischer Variation und die quantitative Natur vieler wichtiger Eigenschaften, d. h. ihrer Abhängigkeit von zahlreichen Genen, deren Effekte auf den Phänotyp zudem durch Umweltfaktoren beeinflusst werden. Genomeditierung kann die Möglichkeiten der Züchtung fundamental erweitern und damit u. a. wesentlich zu einer nachhaltigeren Lebensmittelproduktion beitragen (Qaim, 2020; Purnhagen et al., 2021).

6 Alkylgruppen sind Molekülgruppen, die aus Verbindungen aus C- und H-Atomen bestehen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Schon der Funktionsverlust eines Gens kann zu gewünschten Eigenschaften führen. In polyploiden Spezies mit mehrfachem Chromosomensatz, zu denen sehr viele unserer Nutzpflanzen gehören, ist die zufällige Inaktivierung aller Kopien eines Gens jedoch sehr unwahrscheinlich. Mit der einfachsten Anwendung von CRISPR/Cas dagegen, der Generierung von kleinen Insertionen oder Deletionen, kann dies gezielt erreicht werden. Das erste publizierte Beispiel für eine solche Intervention illustriert dies. In der Gerste wird seit Jahrzehnten der *Mlo*-Locus züchterisch genutzt. Ein Allel, von dem wir heute wissen, dass es eine nichtfunktionale Variante darstellt, verleiht Resistenz gegen Mehltau. Die Mutation ist zufällig aufgetreten und der genetische Locus in einer Landrasse aus Äthiopien entdeckt worden. Für den Weizen wie für andere Nutzpflanzen war erwartet worden, dass eine analoge Mutation im orthologen (d. h. entsprechenden) Gen einen ähnlichen Effekt haben würde. Allerdings ist der Brotweizen hexaploid,[7] es müssten also drei Gene bzw. sechs Genkopien durch zufällige Mutationen inaktiviert werden. Mittels CRISPR/Cas wurde dies erreicht. Das *Mlo*-Gen konnte in allen drei Genomen deletiert werden, die resultierenden Pflanzen zeigten Mehltauresistenz (Wang et al., 2014).

Nicht nur Gene können gezielt inaktiviert werden, sondern auch regulatorische Elemente. So wurde Resistenz gegen eine bedeutende Krankheit beim Reis, die Weißblättrigkeit („Bacterial blight"), erreicht, indem Effektorbindungsstellen[8] in den Promotoren von Reisgenen verändert wurden. Diese Gene kodieren für Saccharose-Efflux-Transporter (SWEET-Proteine; Zuckertransporter, die Zucker aus Zellen heraus transportieren können). Das Pathogen *Xanthomonas oryzae pv. oryzae* aktiviert die Expression mithilfe von Effektoren und bringt Zellen so dazu, Saccharose in den extrazellulären, die Zellen umgebenden, Raum zu exportieren. Davon leben dann die Bakterien (Oliva et al., 2019).

Eine prinzipielle Limitation für die Züchtung ist, dass oftmals günstige Allele nicht genutzt werden können, da sie genetisch mit benachbarten unerwünschten Allelen gekoppelt sind. In Kreuzungen werden Letztere dann mitvererbt. Mittels CRISPR/Cas lassen sich solche Kopplungen durch Inaktivierung des unerwünschten Allels sehr leicht auflösen.

Ähnlich wie beim oben angesprochenen *Mlo*-Gen erlaubt CRISPR/Cas prinzipiell auch die Veränderung zahlreicher Paraloge eines Gens, also von Orten im Genom mit

7 Als Ploidie bezeichnet man die Anzahl an Chromosomensätzen eines Organismus. Hexaploid bedeutet, dass ein sechsfacher Chromosomensatz vorliegt. Menschen sind im Vergleich dazu diploid, haben also einen zweifachen Chromosomensatz, einen von jedem Elternteil. Triploid sind Organismen mit einem dreifachen Chromosomensatz (wie etwa kultivierte Bananen, siehe unten).

8 Effektoren sind regulatorische Proteine.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Sequenzen, die der Zielsequenz sehr ähneln, da sie aus Genverdopplungen entstanden sind. Ein Beispiel ist Gluten im Weizen. Gluten löst bei manchen Menschen Zöliakie aus, eine vor allem den Dünndarm betreffende Autoimmunerkrankung. Zudem zeigen viele Menschen Glutenunverträglichkeit. Insgesamt mehr als 80 Gene kodieren für einzelne Proteinbestandteile des Glutens. Züchterisch ist eine solche Situation nicht zugänglich. Es wird jedoch intensiv daran gearbeitet, die Immunogenität von Epitopen der Glutenproteine mittels CRISPR/Cas abzuschwächen. Erste Linien mit 85 % geringerer Immunogenität wurden bereits entwickelt (Sánchez-León et al., 2018).

Dank rasch wachsender Einsichten in molekulare Mechanismen der pflanzlichen Biologie sind heute viele der Schlüsselgene bekannt, die in Nutzpflanzen verändert sind. Dazu zählen solche, die das Blühverhalten oder die Wuchshöhe beeinflussen (Eshed/Lippman, 2019). Beispielsweise zählt die Zwergwüchsigkeit zu den wichtigsten Eigenschaften von ertragsstarken Weizen- und Reissorten, die wesentlich zur „Grünen Revolution" beigetragen haben. Die im Vergleich zu traditionellen Sorten deutlich geringere Größe dieser Pflanzen verringert das Risiko des Umknickens und erhöht den Anteil der Körner am Gesamtgewicht der Pflanze. Molekulargenetische Arbeiten haben gezeigt, dass subtile Veränderungen in Synthese oder Signaltransduktion des Pflanzenhormons Gibberellinsäure (GA) diese Wuchsform erklären. GA stimuliert das Streckungswachstum von Pflanzen. Die Züchtung hat Genvarianten genutzt, von denen die molekulare Forschung später gezeigt hat, dass sie für eine Verringerung der GA-Antwort sorgen, das Streckungswachstum also gebremst wird. Genomeditierung erlaubt nun die gerichtete Erzeugung verschiedener Varianten, also allelischer Serien (einander ähnelnder Variationen an einem Genort), genau in solchen Schlüsselgenen. Damit wird die Wahrscheinlichkeit, Verbesserungen relevanter Eigenschaften zu finden, sehr deutlich erhöht. Gleichzeitig wird der züchterische Aufwand drastisch verringert, da die genetische Veränderung insgesamt viel geringer ist. Die Introgression (das Einkreuzen) eines günstigen Allels erfordert normalerweise mehrmalige Rückkreuzungen und die Phänotypisierung der Nachkommen in Feldversuchen. Dies kann weitgehend entfallen.

Auf der Kenntnis von Schlüsselgenen der Domestizierung basiert das Konzept der De-novo-Domestizierung. Damit ist die beschleunigte Domestizierung von Wildverwandten unserer Nutzpflanzen gemeint. So ließe sich das Spektrum genutzter Arten ausweiten. Möglicherweise besser an lokale Habitatbedingungen angepasste Nutzpflanzen könnten entwickelt werden, die einige der in den heutigen Arten im Zuge der Domestizierung und Züchtung verloren gegangenen Eigenschaften von Wildpflanzen besitzen. Damit besteht die Aussicht auf größere Nachhaltigkeit der Produktion (Fernie/Yan, 2019). Es konnte bereits gezeigt werden, dass CRISPR/Cas-Methoden einen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

solchen Prozess ermöglichen. Die Editierung von sechs Loci im Genom der Wildtomate *Solanum pimpinellifolium* konnte agronomisch (für Anbau und Ertrag) relevante Eigenschaften wie eine Verdreifachung der Fruchtgröße und eine Verzehnfachung der Fruchtanzahl erreichen. Gleichzeitig war der Gehalt des ernährungsphysiologisch wichtigen Inhaltsstoffes Lycopen fünffach höher als in der Kulturtomate *S. lycopersicum* (Zsögön et al., 2018). Jüngstes Beispiel für diesen Ansatz ist die De-novo-Domestizierung von Wildreis *Oryza alta* (Yu et al., 2021).

Zu den fundamentalen Herausforderungen der klassischen Züchtung gehört die Verbesserung quantitativer, durch zahlreiche Gene beeinflusster Eigenschaften wie der Trockenstresstoleranz oder der Effizienz der Stickstoffnutzung. Quantitative Eigenschaften sind durch zahlreiche Gene und durch Umweltfaktoren beeinflusst. Beteiligte Genorte, „Quantitative Trait Loci" (QTLs), leisten jeweils meist nur einen kleinen Beitrag zur gewünschten Eigenschaft. Klassische Züchtung kann QTLs mit geringem Effekt kaum nutzen, da Kreuzungen zu viele unerwünschte genetische Veränderungen einbringen. Dies ist anders, wenn durch Genomeditierung im sogenannten Multiplexing mehrere Loci gleichzeitig verändert werden, ohne das Genom einer Sorte ansonsten zu verändern. Mit CRISPR/Cas lassen sich mehrere Editierungen kombinieren. Damit können auch komplexere Eigenschaften gezielt verändert werden. Voraussetzung ist, dass die relevanten Allele im Detail bekannt sind. Dank der Fortschritte in der Molekularbiologie und insbesondere der Revolution in der DNA-Sequenzierung wächst die Zahl der molekular identifizierten QTLs rasch an. Marker können durch Re-Sequenzierung mit sehr hoher Auflösung generiert werden. Dies erlaubt z. B. „Genome-wide Association Studies" (GWAS) mit großen Populationen (Huang/Han, 2014). Heute wissen wir, dass ein Großteil der genetischen Variation zwischen Nutzpflanzenindividuen einer Art aus „Single Nucleotide Polymorphisms" (SNPs, Einzelnukleotidaustausche, also Stellen, bei denen die Base an einer bestimmten Stelle im Genom variiert) und strukturellen Varianten wie der Zahl der *cis*-Elemente[9] in regulatorischen Sequenzen besteht. Solche Unterschiede, die auch vielen QTLs zugrunde liegen, sind durch Genomeditierung wie oben beschrieben zugänglich.

Zusammengefasst ist festzuhalten, dass sich der Züchtung von Nutzpflanzen durch Methoden der Genomeditierung gänzlich neue Möglichkeiten erschließen. Darüber herrscht weitgehender Konsens in der Wissenschaft. Dokumentiert wird dies u. a. durch die 2019 veröffentlichte gemeinsame Stellungnahme der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Union

9 Als cis-Element bezeichnet man regulatorische Sequenzen auf der DNA, die auf demselben Strang liegen wie die von ihr kontrollierten Genabschnitte.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der deutschen Akademien der Wissenschaften mit dem Titel „Wege zu einer wissenschaftlich begründeten, differenzierten Regulierung genomeditierter Pflanzen in der EU“.[10]

Pflanzenzüchterische Erfolge durch Genomeditierung werden wesentlich zur Bewältigung globaler Herausforderungen beitragen können. Die Produktion von Nahrungsmitteln belastet die „planetaren Grenzen“ wie wohl keine andere menschliche Aktivität (Steffen et al., 2015). Bedeutende schädliche Einflüsse auf Ökosysteme sind etwa der Eintrag von Stickstoff und Phosphor und die Bedrohung der Biodiversität durch Landnutzung. Ziel muss eine nachhaltigere Landwirtschaft sein (zum Verhältnis von Grüner Gentechnik und Nachhaltigkeit siehe auch Renn, Kap. 23), die im Sinne der 1987 von der Weltkommission für Umwelt und Entwicklung formulierten Definition „den Bedürfnissen der heutigen Generation entspricht, ohne die Möglichkeiten künftiger Generationen zu gefährden, ihre eigenen Bedürfnisse zu befriedigen und ihren Lebensstil zu wählen“. Ein aktuelles Beispiel für eine Beschreibung nachhaltiger Landwirtschaft ist der Bericht der „EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems“ (Willett et al., 2019).

Der notwendige Übergang zu nachhaltigerer Produktion von Nahrungsmitteln wird dadurch zusätzlich erschwert, dass auch nachhaltige Entwicklung unabdingbar ist und die Weltbevölkerung bis zum Jahr 2050 auf etwa 10 Milliarden Menschen anwachsen wird. Prognostiziert wird die Notwendigkeit einer Steigerung der landwirtschaftlichen Produktion um ca. 60 % bis 2050 (Tilman et al., 2011). Erforderlich ist demnach eine „nachhaltige Intensivierung“. Methoden der Genomeditierung können ein zentrales Element dieses Prozesses sein (Zaidi et al., 2019). Gleiches gilt für die angesichts des Klimawandels unbedingt notwendige Beschleunigung der Entwicklung neuer Sorten sowie die weitere Verbesserung der Qualität und Sicherheit von Nahrungsmitteln.

Vor allem in Ländern des Globalen Südens kann die Forschung an neuen Züchtungsmethoden die Verbesserung von unter den örtlichen Bedingungen wichtigen Nutzpflanzen ermöglichen. Erforderlich ist hierzu der Aufbau entsprechender Kapazitäten. Erste wissenschaftliche Erfolge wie die in Kenia gelungene Editierung des Yam-Genoms sind bereits publiziert (Syombua et al., 2021). Auch gibt es auf dem afrikanischen Kontinent Anzeichen für eine Veränderung der regulatorischen Praxis im Sinne einer Nutzung der Potenziale neuer Technologien wie der Genomeditierung (Komen et al., 2020).

10 Siehe unter: https://www.leopoldina.org/publikationen/detailansicht/publication/wege-zu-einer-wissenschaftlich-begruendeten-differenzierten-regulierung-genomeditierter-pflanzen-in-der-eu-2019/ [09.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

7.3 Unintendierte genetische Veränderungen

Ziel der Genomeditierung sind gezielte genetische Veränderungen. Nicht beabsichtigte Veränderungen könnten auftreten, wenn abseits der Zielsequenz Doppelstrangbrüche oder andere Cas-abhängige Modifikationen, sogenannte „Off-target-Effekte", geschehen.[11] Zwei Kategorien werden hierbei unterschieden: Guide-RNA-abhängige und -unabhängige Effekte. Da die Guide-RNA keine vollständige Sequenzübereinstimmung mit der Zielsequenz im Genom haben muss, könnte auch an sequenzähnlichen Stellen im Genom eine Veränderung passieren. Daneben ist nicht ausgeschlossen, dass Cas9 und andere Nukleasen oder Enzyme wie die Deaminasen in „Base editors" unspezifisch, also ohne Steuerung durch die Guide-RNA, im Genom wirken und Mutationen verursachen.

Die Detektion von Off-target-Effekten an sequenzähnlichen Stellen im Genom ist leicht möglich, da nur eine gezielte Sequenzierung der entsprechenden Abschnitte erforderlich ist. Eine Detektion abseits der vorhersagbaren Positionen erfordert eine Re-Sequenzierung des gesamten Genoms, was inzwischen aber auch ohne größeren Aufwand möglich ist. Umfangreiche Untersuchungen an mit CRISPR/Cas9 editierten Mais- und Reis-Pflanzen mittels Genomresequenzierung haben allerdings keine Hinweise auf nennenswerte Off-target-Effekte erbracht. Dies ist anders für „Base editors" (Graham et al., 2020). Bei Verwendung von Cytidin-Deaminasen gibt es Hinweise auf nicht intendierte Hintergrundmutationen. Allerdings müssen diese in Relation gesehen werden zu den zahlreichen, gänzlich unkontrollierten Mutationen, die aus in der klassischen Züchtung verwendeten Methoden wie Kreuzung oder chemischer und physikalischer Mutagenese resultieren (Graham et al., 2020). Nach Schätzungen für die Tomate *S. lycopersicum* trägt eine Kreuzung mit den Wildverwandten *S. pennellii* oder *S. pimpinellifolium*, wie sie für die Introgression von Resistenzgenen häufig durchgeführt worden ist, mehrere Millionen SNPs ein. Eine innerartliche Kreuzung zwischen Kultivaren (Sorten) resultiert in ca. 100.000 SNPs. Ein typisches Protokoll für die Mutagenese durch DNA-alkylierende Substanzen wie Ethylmethansulfonat verursacht ca. 3.000 SNPs. Die sogenannte „history of safe use", welche diesen auf massive, ungerichtete Mutagenese zurückgehenden genetischen Veränderungen attestiert wird – u. a. vom Europäischen Gerichtshof in seinem Urteil aus dem Jahre 2018 (siehe unten) –, beruht auf der Tatsache, dass die meisten der zahlreich auftretenden Mutationen ohne Einfluss auf den Phänotyp bleiben oder durch Rückkreuzungen entfernt werden. Dies

11 Sogenannte „On-target-Effekte", also unerwünschte Änderungen an der Zielstelle des Eingriffs, können auch vorkommen, sind jedoch in der Pflanzenzüchtung insofern vernachlässigbar, als die Zielsequenz als erstes untersucht wird. Eine nicht angestrebte Veränderung würde somit detektiert und nicht weiter verwendet werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

würde grundsätzlich auch für Off-target-Effekte der Genomeditierung gelten. Unter anderem deshalb ist die Genomeditierung bei Pflanzen in Bezug auf nicht beabsichtigte Effekte anders zu beurteilen als die Genomeditierung von menschlichen Zellen (zur somatischen Gentherapie siehe Fehse, Kap. 6).

Getrieben vor allem durch mögliche medizinische Anwendungen wird an methodischen Verbesserungen gearbeitet, um die Wahrscheinlichkeit von Off-target-Effekten weiter zu verringern. Mehrere Weiterentwicklungen der Technologie sind schon in den ersten Jahren ihrer Existenz gelungen. So wurden mutierte Cas-Varianten mit erhöhter Spezifität generiert. Bedarf wird vor allem bei der Weiterentwicklung der Spezifität von „Base editors" gesehen. Für Pflanzen gilt, dass eine nur transiente Einbringung von Cas-Proteinen die Wahrscheinlichkeit von Off-target-Effekten weiter absenkt (Gao, 2021).

7.4 Transgene Pflanzen

Genomeditierung wird transgene Pflanzen nicht vollständig ersetzen können. Zwar sind die Potenziale, wie oben ausgeführt, enorm. Es gibt jedoch erwünschte Eigenschaften von Nutzpflanzen, die durch Genomeditierung nach heutigem Wissensstand kaum zu erreichen sind. Zudem ist die Herstellung transgener Pflanzen weiterhin ein essenzielles Werkzeug der Grundlagenforschung, z. B. um die subzelluläre Lokalisation eines Proteins oder die physiologischen Effekte der Überexpression eines Gens zu untersuchen.

Genomeditierung kann vor allem züchterisch wertvolle, zusätzliche genetische Variation wissensbasiert erzeugen und die Möglichkeiten der Nutzung bestehender genetischer Variation deutlich erweitern. Gänzlich neue Eigenschaften sind jedoch kaum zu erreichen, ohne auf die Übertragung von Genen zurückzugreifen. Ein Beispiel ist der „Golden Rice" (Beyer, 2010), der den Vitamin-A-Mangel bekämpfen soll. Nach heutigem Wissensstand zeigt kein Reisgenotyp nennenswerte Provitamin-A-Synthese im stärkespeichernden Endosperm (dem Nährgewebe im Samen, das wir als Nahrungsmittel nutzen). Dies gilt auch für verwandte Arten. Der „Golden Rice" trägt Biosynthesegene aus anderen Pflanzen und Bodenbakterien, die für Enzyme der Provitamin-A-Synthese kodieren. Die Expression steht unter der Kontrolle von endospermspezifischen Promotoren. Dies sorgt für eine Akkumulation von Provitamin A im Endosperm, was dem Reis die charakteristische Farbe verleiht und als Vorstufe zur Synthese von Vitamin A im Körper dienen kann, um so Mangelerscheinungen zu verhindern.

Unzählige weitere Anwendungen der klassischen Transformation von Pflanzen, wie sie schon seit über 35 Jahren möglich ist, sind im Labor und teilweise auch bereits

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

in Feldversuchen demonstriert worden. Die gezielte Übertragung von Resistenzgenen kann die Anfälligkeit für pathogene Pilze, Bakterien oder Viren reduzieren. Ein aktuelles Beispiel betrifft die Banane. Kultivierte Bananen sind triploid, steril und müssen vegetativ vermehrt werden. Dies schränkt die Möglichkeiten der Züchtung stark ein. Für den Export wird weltweit vor allem die Sorte „Cavendish" angebaut. Inzwischen bedroht jedoch ein neu aufgetretener Schadpilz, *Fusarium oxysporum f. sp. cubense* tropical race 4, diesen Genotyp in allen Anbaugebieten. Durch gentechnische Übertragung eines Gens aus einer diploiden Banane kann Resistenz erreicht werden (Dale et al., 2017).

Besonders deutlich wird das Potenzial transgener Ansätze, wenn Erhöhung der Photosynthese-Effizienz das Ziel ist. Hier sind in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte erzielt worden. Die Fixierung von CO_2 wird katalysiert durch die Ribulose-1,5-bisphosphat-Carboxylase/Oxygenase, kurz RuBisCO. Dieses Enzym ist das mit Abstand häufigste Protein in der Natur und stammt bereits aus einer frühen Phase der Evolution, als die Atmosphäre der Erde praktisch keinen Sauerstoff enthielt. Unter heutigen Bedingungen katalysiert die RuBisCO, eine Nebenreaktion mit O_2, die in der Synthese eines Metaboliten resultiert, der in einem energieaufwendigen Stoffwechselprozess, der Photorespiration (Lichtatmung), recycelt werden muss. Dies schränkt die Effizienz der Photosynthese und damit der Biomasseproduktion erheblich ein. Je nach Temperatur können die Einbußen bei 20–50 % liegen. Einige Nutzpflanzenarten wie Mais oder Zuckerrohr vermeiden die Photorespiration durch Konzentrierung von CO_2 in der Umgebung der RuBisCO. Dies ist der Kern der sog. „C4-Photosynthese" und C4-Pflanzen[12] sind deshalb besonders gute Biomasseproduzenten. Die Produktivität von Nicht-C4-Pflanzen könnte durch die Einführung eines effektiveren Recyclingprozesses mittels synthetischer Biologie (siehe Erb, Kap. 8) erhöht werden. Arbeiten der letzten Jahre haben gezeigt, dass dies tatsächlich möglich ist. Die Expression eines synthetischen Stoffwechselweges in den Chloroplasten von Tabakpflanzen resultierte in einer Steigerung der Biomasseproduktion um mehr als 40 %. Dieser Effekt konnte in mehrfach replizierten Feldversuchen bestätigt werden (South et al., 2019). Ein weiterer Ansatz ist die Einführung einer C4-Photosynthese in Nutzpflanzen, wie sie z. B. im „C4 Rice"-Projekt verfolgt wird (Ermakova et al., 2020).[13]

12 Die meisten Pflanzen gehören zur Gruppe der C3-Pflanzen, was sich auf die Art ihrer Photosynthese bezieht. C4-Pflanzen verfügen über einen der normalen Photosynthese vorgeschalteten Prozess, sodass sie effizienter in der Kohlenstofffixierung sind als C3-Pflanzen. Daher wird daran gearbeitet, den zusätzlichen Schritt auch in normale C3-Pflanzen einzubringen.

13 Siehe unter: https://c4rice.com/ [10.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Beispiele wie Krankheitsresistenz und Photosynthese-Effizienz begründen die Erwartung, dass in Zukunft mit einem Nebeneinander und einer Kombination von Genomeditierung und klassischen transgenen Ansätzen zu rechnen ist.

7.5 Kommerzieller Anbau von transgenen Pflanzen

In den vergangenen Jahren hat sich beim Anbau transgener Pflanzen wenig verändert. Die weltweite Anbaufläche stagniert bei knapp 200 Millionen Hektar. Das entspricht etwa einem Achtel des Ackerlandes weltweit. Der Anbau erfolgt in 24 Ländern (Schiemann et al., 2019). Die Fläche verteilt sich in fast gleichgroßem Anteil auf Industrie- und Entwicklungsländer. Weitere 43 Länder importieren offiziell transgene Pflanzen als Nahrungs- oder Futtermittel sowie für die Prozessierung von Materialien (z. B. Baumwolle). Unverändert sind vier Arten und zwei Eigenschaften sowie deren Kombination für den weitaus größten Teil der Anbaufläche (ca. 90 %) verantwortlich. Die Arten sind Mais, Sojabohne, Baumwolle und Raps (Canola). Die Eigenschaften sind Herbizidresistenz und Insektenresistenz. Beide stammen aus der Anfangszeit der Gentechnologie und werden seit über 25 Jahren genutzt. Grundlage ist im Falle der Herbizidresistenz meist die Übertragung eines bakteriellen Gens für 5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphat-Synthase. Dadurch wird eine nicht durch Glyphosat gehemmte Form dieses essenziellen Enzyms gebildet, Pflanzen werden Glyphosat-resistent. Insektenresistenz basiert auf der Bildung von für bestimmte Insektenarten toxischen Proteinen (Cry-Proteine, VIP-Proteine, zusammengefasst als Bt-Toxine), die aus dem Bakterium *Bacillus thuringiensis* stammen.

Vor allem für zwei Arten, Sojabohne und Baumwolle, gilt, dass der Anteil am Gesamtanbau weltweit inzwischen ca. 80 % ausmacht, konventioneller Anbau also nur noch eine untergeordnete Rolle spielt. Ein Grund für die schnelle Ausbreitung insbesondere von Bt-Pflanzen ist der erhöhte Profit, den Landwirte erzielen. Da deutlich weniger Pestizideinsatz erfolgt, werden Kosten eingespart. Gleichzeitig steigen die Erträge. Dies ist in zahlreichen Untersuchungen gefunden worden (Klümper/Qaim, 2014). Zudem profitieren häufig auch benachbarte Höfe, die keine Bt-Pflanzen anbauen, aber durch den verminderten Druck durch Fressfeinde weniger Schäden haben. Die Resistenzbildung gegen Bt-Toxine bei Insekten konnte bisher durch Management-Strategien wie die Bewahrung von Rückzugsarealen für Bt-sensitive Insekten weitgehend vermieden werden (Mackelprang/Lemaux, 2020).

Zur bisherigen Bilanz des Anbaus herbizidresistenter Pflanzen gehört, dass der Marktanteil von Glyphosat stark gewachsen ist. Mit dieser Verschiebung einher geht eine Zunahme der Zahl Glyphosat-resistenter Unkräuter, während die Häufigkeit des

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Auftretens herbizidresistenter Unkräuter insgesamt weitgehend konstant geblieben ist (Mackelprang/Lemaux, 2020). Zur Frage der möglichen Gesundheitsgefährdung durch Glyphosat urteilt das Bundesinstitut für Risikobewertung weiterhin: „Glyphosat ist bei bestimmungsgemäßer und sachgerechter Anwendung nicht krebserzeugend. Das ergab die umfassende Bewertung des Pflanzenschutzmittelwirkstoffs durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und zahlreicher anderer nationaler und internationaler Behörden.“[14]

7.6 Verhinderte Feldversuche – Einschränkung der Forschungsfreiheit

Die Grundlagenforschung im Bereich der Grünen Gentechnologie ebenso wie die kommerzielle Anwendung von Erkenntnissen leidet in Deutschland wie in der gesamten EU unter einer gravierenden Einschränkung (siehe van den Daele/Broer, Kap. 21). De facto ist es nicht möglich, Feldversuche mit transgenen Pflanzen durchzuführen. Die regulatorischen Hürden sind so hoch, dass jahrelanger Vorlauf und hohe Kosten in Kauf genommen werden müssen (siehe 7.7). Letztere werden noch dadurch erhöht, dass aufwendiger Schutz der Versuchsfelder vor Vandalismus durch politische Aktivisten erforderlich ist. In den Jahren seit 2014 sind in Europa pro Jahr nur noch etwa 10 Feldversuche durchgeführt worden. 2006 lag diese Zahl noch bei ca. 130. Dies war der Höchstwert (Ricroch, 2020).

Aus wissenschaftlicher Perspektive ist der erzwungene Verzicht auf Experimente unter Feldbedingungen nicht akzeptabel. Fast jede Eigenschaft von Organismen wird in ihrer Ausprägung nicht nur durch Gene beeinflusst, sondern auch durch Umweltfaktoren. Im Labor oder Gewächshaus ist es nicht möglich, alle relevanten Bedingungen zu simulieren. Die Effekte von Fluktuationen z. B. der Lichtbedingungen oder die Präsenz zahlreicher mit den Pflanzen interagierender Organismen sind nur in Feldexperimenten messbar. Das Verständnis von Genfunktionen, physiologischen Antworten oder regulatorischen Prozessen bleibt damit eingeschränkt. Für den Anbau vorgesehene Pflanzen können nicht die bei neuen Sorten übliche Testung über mehrere Jahre und verschiedene Standorte durchlaufen.

Einige wenige akademische Arbeitsgruppen in Deutschland sind in der Lage, Feldversuche außerhalb der EU, z. B. in den USA, durchzuführen. Die Ergebnisse dieser Experimente illustrieren deren wissenschaftlichen Wert. Arbeitsgruppen am Max-

14 Siehe unter: https://www.bfr.bund.de/cm/343/neue-meta-analyse-zu-glyphosathaltigen-pflanzenschutzmitteln-aendert-die-bewertung-des-wirkstoffs-nicht.pdf [10.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Planck-Institut für Chemische Ökologie in Jena[15] etwa haben bahnbrechende Erkenntnisse zur Interaktion von Pflanzen mit Bestäubern gewonnen, indem in Tabakpflanzen die Synthese von Phytohormonen oder wichtigen Sekundärstoffen wie Nikotin gentechnisch verändert wurde.

Möglicher Erkenntnisgewinn wird ohne eine angemessene Bewertung potenzieller Risiken eingeschränkt. Es wird dadurch keine Gelegenheit gegeben, durch geeignete Maßnahmen potenziellen Risiken entgegenzuwirken. Die Regulierung ist nicht angepasst worden, obwohl mehr als zwei Jahrzehnte Forschung und Anwendung keine Hinweise auf nennenswerte Risiken transgener Pflanzen für Mensch oder Umwelt erbracht haben (dies kritisieren auch van den Daele/Broer, Kap. 21; über Risiken hinausgehende Fragen der ökologischen und sozialen Nachhaltigkeit diskutiert Renn, Kap. 23). Stellvertretend für den Stand der Wissenschaft seien hier die Ergebnisse des Nationalen Forschungsprogramms NFP 59 in der Schweiz „Nutzen und Risiken der Freisetzung genetisch veränderter Pflanzen" zitiert (2013): „Keines dieser Forschungsprojekte konnte Umweltrisiken finden – auch keine für die Schweiz spezifischen –, die von der Grünen Gentechnik als solcher ausgehen. Ein Ergebnis, das im Einklang mit über 1.000 Studien steht, die weltweit durchgeführt und im Rahmen des NFP 59 ausgewertet wurden". „Gentechnisch veränderte Pflanzen [GVP], die im Ausland kommerziell genutzt werden, haben alle intensive Sicherheitsbewertungen durchlaufen. Langzeitbeobachtungen und viele wissenschaftliche Studien konnten bisher keine negativen Effekte kommerziell genutzter GVP auf die Gesundheit von Menschen oder Tieren nachweisen. In bestimmten Fällen könnte der Einsatz gentechnisch veränderter Pflanzen sogar zur Vermeidung von Gesundheitsrisiken beitragen."[16] An diesen Einschätzungen hat sich in den letzten Jahren nichts Wesentliches geändert. Daher ist zu fragen, ob nicht eine unzulässige Einschränkung der durch das Grundgesetz garantierten Forschungsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 GG) vorliegt (siehe Dederer, Kap. 22). In der Schweiz ist eine zentrale Einrichtung geschaffen worden, um wissenschaftliche Feldstudien mit genetisch veränderten Pflanzen ohne Bedrohung durch Vandalismus durchführen zu können.[17] Es ist dringend erforderlich, in Deutschland – möglichst unter dem Dach der Deutschen Forschungsgemeinschaft – ähnliche Möglichkeiten zu schaffen und generell die unbegründeten regulatorischen Hürden zu senken (siehe 7.7).

15 Siehe unter: https://www.ice.mpg.de/ext/index.php?id=profile#header_logo [10.06.2021].

16 Siehe unter: http://www.snf.ch/de/fokusForschung/nationale-forschungsprogramme/nfp59-nutzen-risiken-freisetzung-gentechnisch-veraenderter-pflanzen/Seiten/default.aspx [10.06.2021].

17 Siehe unter: https://www.agroscope.admin.ch/agroscope/de/home/themen/umwelt-ressourcen/biosicherheit/gv-pflanzen/protectedsite.html [10.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Die durch Beschränkung der Erkenntnismöglichkeiten verursachten Probleme werden, wie schon jetzt zu erkennen ist, in Bezug auf Genomeditierung und deren Anwendung noch zunehmen. Eine aktuelle Auswertung zeigt, dass sich bereits nach wenigen Jahren der Existenz der Technologie ein starkes regionales Ungleichgewicht entwickelt hat. Feldversuche mit genomeditierten Pflanzen werden sehr zahlreich in asiatischen Ländern (vor allem in China) und in den USA durchgeführt, in der EU jedoch nur vereinzelt (Metje-Sprink et al., 2020).

7.7 Die Notwendigkeit einer Neuformulierung der Regulierung genetisch veränderter Pflanzen

Die Freisetzung und Inverkehrbringung genetisch veränderter Organismen (inkl. Pflanzen) in die Umwelt werden in der EU durch die Richtlinie 2001/18/EC geregelt. Als genetisch veränderter Organismus gilt „ein Organismus, mit Ausnahme des Menschen, dessen genetisches Material so verändert worden ist, wie es auf natürliche Weise durch Kreuzen und/oder natürliche Rekombination nicht möglich ist“ (Art. 2). Da Genomeditierung wie gesehen in den meisten Fällen zu Veränderungen führt, die natürlich auftretenden Polymorphismen entsprechen, ergibt sich unmittelbar die Frage, ob genomeditierte Pflanzen als genetisch veränderte Organismen aufzufassen sind. 2018 hat der Europäische Gerichtshof zu dieser Frage geurteilt und, anders als vom Generalanwalt empfohlen, entschieden, dass mit Verfahren der gezielten Mutagenese generierte Organismen als im Sinne der Richtlinie genetisch verändert gelten und dieser deshalb unterworfen sind (EuGH, C-258/16; siehe Dederer, Kap. 22). In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass die schon lange genutzten Produkte der Zufallsmutagenese (z. B. durch ionisierende Strahlung, siehe oben) als genetisch veränderte Organismen zu betrachten sind, aber von der Richtlinie ausgenommen sind, da sie als sicher gelten (siehe hierzu auch Fehse et al., Kap. 9).

Dieses Urteil wirft eine Reihe von kritischen Fragen auf, wie auch die Gruppe der leitenden wissenschaftlichen Berater der EU-Kommission in einem gemeinsamen Statement Ende 2018 festgestellt hat.[18] So ist nicht nachvollziehbar, warum ein Produkt, das nur genetische Veränderungen trägt, die auch natürlich auftreten können, unter die Regulierung nach 2001/18/EC fallen sollte. Die Ausnahme für Zufallsmutagenesen wiederum ist kritisch, da hier weitaus größere genetische Veränderungen auftreten als beim Einsatz von CRISPR/Cas und diese zudem ungerichtet und von einer

18 Siehe unter: https://ec.europa.eu/info/news/commissions-chief-scientific-advisors-publish-statement-regulation-gene-editing-2018-nov-13_en [10.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Vielzahl nicht beabsichtigter Veränderungen begleitet sind, welche unbekannt bleiben und nicht untersucht werden. Schließlich ist mit Blick auf den Hintergrund für dieses Urteil – die Bedenken des französischen Landwirtschaftsverbands wegen des Einsatzes herbizidresistenter Rapssorten – festzuhalten, dass Herbizidresistenz einer Pflanze auf verschiedenen Wegen entstehen kann, u. a. durch natürlich aufgetretene Mutationen und Zufallsmutagenese. Daraus folgt, dass die Eigenschaften eines Produktes Basis der Beurteilung sein sollten und nicht die zur Gewinnung eines Produktes eingesetzten Verfahren. Die prinzipiell möglichen Ursprünge eines Produktes werfen weiterhin das Problem auf, wie eine zufällige von einer durch Genomeditierung erzeugten Mutation zu unterscheiden wäre. Schlussfolgerung war, dass die Richtlinie 2001/18/EC angesichts der methodischen Entwicklungen nicht mehr zweckmäßig ist. Ähnlich haben die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die wissenschaftlichen Akademien in ihrer oben bereits zitierten Stellungnahme festgestellt, dass „der vorrangig verfahrensbezogene europäische Regelungsansatz aufgrund des zunehmenden Auseinanderdriftens von wissenschaftlichem Fortschritt und rechtlicher Normierung nicht mehr rational zu begründen ist".[19]

Der zitierte Satz weist auf prinzipiell unterschiedliche Herangehensweisen bei der Regulierung von Produkten hin. Innerhalb der EU ist die Verwendung biotechnologischer Verfahren Auslöser für eine Regulierung, die besonders hohe Anforderungen an die Sicherheit eines Produktes stellt. Damit werden auch die angenommenen Risiken mit dem Verfahren der Entwicklung assoziiert und nicht mit den tatsächlichen Eigenschaften des Produkts. Der in vielen anderen Ländern etablierte alternative Ansatz beurteilt eher das Produkt und fragt, ob von dessen Eigenschaften Risiken ausgehen, die eine besonders strenge Regulierung erfordern (Eriksson et al., 2019).

Außerhalb der EU – und vor allem dort, wo eher ein produktbasierter Ansatz verfolgt wird – entwickelt sich die Regulierung genomeditierter Pflanzen weiter (Entine et al., 2021). Grundlage ist hierbei oft die Unterscheidung von drei Formen der genetischen Veränderung. Mit SDN-1 (SDN steht für „Site-directed nuclease") sind kleine Indels oder die Editierung einzelner Basen gemeint, wie sie für die meisten bisherigen Anwendungen des CRISPR/Cas-Systems typisch sind. Fremde DNA wird nicht übertragen. SDN-2 bezeichnet Versuche, durch die Bereitstellung kleiner DNA-Vorlagen über homologe Rekombination spezifische Sequenzänderungen einzuführen. SDN-3 schließlich zielt auf die Einführung größerer Stücke fremder DNA mittels homologer Rekombination. Hier wäre das Produkt also als transgen zu betrachten. In einigen Ländern wie den USA,

19 Siehe unter: https://www.leopoldina.org/publikationen/detailansicht/publication/wege-zu-einer-wissenschaftlich-begruendeten-differenzierten-regulierung-genomeditierter-pflanzen-in-der-eu-2019/ [10.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Japan und Argentinien werden Pflanzen, die keine fremde DNA enthalten, von der Regulierung für transgene Pflanzen ausgenommen. Dies betrifft SDN-1 und teilweise auch SDN-2. In vielen anderen Ländern deutet sich eine ähnliche Unterscheidung als Grundlage für die Regulierung an (Schmidt et al., 2020). Sollte sich eine Situation einstellen, in der nur noch die EU und einige wenige Länder durch gezielte Mutationsereignisse mittels Genomeditierung veränderte Nutzpflanzen den strikten Regulierungsprozessen für transgene Pflanzen unterwerfen, sind schwerwiegende Konsequenzen für den internationalen Handel zu erwarten, u. a. weil die Mutationsereignisse analytisch nicht unterschieden werden können (Eriksson et al., 2019).

Drastische negative Folgen der politischen Entscheidungen sind auch für die Nutzung des Innovationspotenzials der Genomeditierung zu prognostizieren. Wie in 7.5 und 7.6 dargelegt, sind die Hürden bei der Einführung neuer genetisch veränderter Produkte für kleine und mittlere Unternehmen ebenso wie für Neugründungen, z. B. aus Universitäten heraus, prohibitiv hoch. Zudem wurde in der Regulierungspraxis nie auf Erfahrungen von mehr als 20 Jahren der sicheren Nutzung („History of safe use“) transgener Pflanzen reagiert. Dies hat, wie auch die Wissenschaftsakademien und die Deutsche Forschungsgemeinschaft konstatieren, zu starken Monopolisierungstendenzen bei der Pflanzenzüchtung und Saatgutentwicklung geführt und dazu, dass nur wenige Eigenschaften mit besonders hohem Marktpotenzial entwickelt werden. Eine solche Entwicklung wird sich fortsetzen, wenn keine nach Art und Ausmaß der genetischen Veränderungen differenzierende Regulierung etabliert wird. Eine gerade veröffentlichte Auswertung von Zahlen aus den USA zeigt bereits, dass die bis 2020 bestehende Dominanz von großen Unternehmen und Herbizid- bzw. Insektenresistenz bei Anträgen an das US Department of Agriculture kleiner wird, zugunsten von akademischen Institutionen, kleineren Unternehmen sowie einer wachsenden Zahl von pflanzlichen Eigenschaften (Entine et al., 2021). Diese Veränderung wurde durch die Veröffentlichung von Regeln ausgelöst, welche transparent definieren, wann eine genetische Veränderung reguliert werden muss und wann nicht. Dies illustriert, wie sehr Innovation von der Regulierungspraxis beeinflusst wird.

7.8 Fazit: Wird es einen Neustart geben?

Das enorme Potenzial der Genomeditierung von Pflanzen, prinzipiell zu einer nachhaltigeren Produktion von Nahrungsmitteln, zu notwendigen Ertragssteigerungen und Ernährungssicherheit beitragen zu können, ist bereits wenige Jahre nach Entdeckung

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der durch CRISPR/Cas eröffneten technischen Möglichkeiten deutlich und kann als wissenschaftlicher Konsens bezeichnet werden.[20]

Die klaren Unterschiede zwischen klassisch transgenen Pflanzen und solchen, die nur Veränderungen aufweisen, welche auch natürlich auftreten können, sollten zumindest grundsätzlich die Chance eröffnen, Debatten anders zu führen und damit einen Neustart trotz einer weiterhin überwiegenden Ablehnung Grüner Gentechnologie durch die Bevölkerung in der EU zu erreichen (zu einer aktuellen Befragung der deutschen Öffentlichkeit siehe Hampel et al., Kap. 24). Viel wird jetzt auf die Ausgestaltung der Regulierung ankommen (zu einem Vorschlag, diese auf ökologische, ökonomische und soziale Nachhaltigkeit auszurichten, siehe u. a. Renn, Kap. 23). Auch hier gibt es einen wissenschaftlichen Konsens dergestalt, dass ein Verzicht auf Anpassungen nicht rational ist. Weder die gültige Einstufung von genetischen Veränderungen noch die Risikoerwägungen sind in der EU evidenzbasiert. Das bestehende Gentechnikrecht wird der Vielgestaltigkeit einer rasch evolvierenden neuen Technologie nicht gerecht. Dies wird schrittweise anerkannt, wie z. B. in der eingangs angeführten Studie der EU-Kommission zu „New genomic techniques" festgestellt wurde.

Ausgehend von den Erfahrungen der vergangenen Jahrzehnte ist jedoch zu befürchten, dass eine langwierige Debatte bevorsteht, die zu wenig durch wissenschaftliche Daten und nüchterne Analyse geprägt sein wird. Das Vorsorgeprinzip z. B. sollte nicht dazu genutzt werden können, die Anwendung der Gentechnik oder der Genomeditierung allein unter Berufung auf hypothetische, nicht plausible Risiken und ohne Risiko-Nutzen-Abwägung einzuschränken. Auch die Ablehnung von Technologien mit hohem Potenzial muss ethisch verantwortet werden.

Essenziell ist eine bessere Kommunikation, die globale Herausforderungen und Zielkonflikte anerkennt, Vertrauen in die Wissenschaft fördert und Evidenz wirksam in die öffentliche Debatte transportiert. Hilfreich wären hier zum einen politischer Mut, die Diskussionen zu führen, und zum anderen überzeugende Innovationen, d. h. für die Menschen attraktive, nachvollziehbar nützliche Produkte wie sie auch die „Weiße Gentechnologie" und die „Rote Biotechnologie" hervorbringen, also die industrielle Anwendung bei Mikroorganismen oder Zellkulturen bzw. die Entwicklung und Produktion von Medikamenten oder Impfstoffen, die von der Bevölkerung allgemein akzeptiert werden.

20 Siehe unter: https://www.leopoldina.org/publikationen/detailansicht/publication/wege-zu-einer-wissenschaftlich-begruendeten-differenzierten-regulierung-genomeditierter-pflanzen-in-der-eu-2019/ [09.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

7.9 Literaturverzeichnis

Anzalone, A. V. et al. (2019): Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. In: Nature 576(7785): 149–157.

Beyer, P. (2010): Golden Rice and „Golden" crops for human nutrition. In: NEW BIOTECHNOLOGY 27(5): 478–481.

Beying, N. et al. (2020): CRISPR–Cas9-mediated induction of heritable chromosomal translocations in Arabidopsis. In: Nature Plants 6: 638–645.

Dale, J. et al. (2017): Transgenic Cavendish bananas with resistance to Fusarium wilt tropical race 4. In: Nature Communications 8: 1496.

Entine, J. et al. (2021): Regulatory approaches for genome edited agricultural plants in select countries and jurisdictions around the world. In: Transgenic Res, Online-Publikation 10.05.2021. DOI: 10.1007/s11248-021-00257-8.

Eriksson, D. et al. (2019): A comparison of the EU regulatory approach to directed mutagenesis with that of other jurisdictions, consequences for international trade and potential steps forward. In: New Phytologist 222(4): 1673–1684.

Ermakova, M. et al. (2020): On the road to C4 rice: advances and perspectives. In: The Plant Journal 101(4): 940–950.

Eshed, Y./Lippman, Z. B. (2019): Revolutions in agriculture chart a course for targeted breeding of old and new crops. In: Science 366(6466): eaax0025.

Fernie, A. R./Yan, J. (2019): De novo domestication: An alternative route toward new crops for the future. In: Molecular Plant 12(5): 615–631.

Gao, C. (2021): Genome engineering for crop improvement and future agriculture. In: Cell 184(6): 1621–1635.

Graham, N. et al. (2020): Plant genome editing and the relevance of off-target changes. In: Plant Physiology 183(4): 1453–1471.

Huang, X./Han, B. (2014): Natural variations and genome-wide association studies in crop plants. In: Annual Review of Plant Biology 65: 531–551.

Jayakodi, M. et al. (2020): The barley pan-genome reveals the hidden legacy of mutation breeding. In: Nature 588(7837): 284–289.

Klümper, W./Qaim, M. (2014): A meta-analysis of the impacts of genetically modified crops. In: PLoS ONE 9(11): e111629.

Komen, J. et al. (2020): Biosafety regulatory reviews and leeway to operate: Case studies from Sub-Sahara Africa. In: Front Plant Sci 11: 130. DOI: 10.3389/fpls.2020.00130.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Mackelprang, R./Lemaux, P. G. (2020): Genetic engineering and editing of plants: An analysis of new and persisting questions. In: Annu Rev Plant Biol 71: 659–687. DOI: 10.1146/annurev-arplant-081519-035916.
Metje-Sprink, J. et al. (2020): Genome-edited plants in the field. In: Current Opinion in Biotechnology 61: 1–6.

Oliva, R. et al. (2019): Broad-spectrum resistance to bacterial blight in rice using genome editing. In: Nat Biotechnol 37(11): 1344–1350.

Pickar-Oliver, A./Gersbach, C. A. (2019): The next generation of CRISPR–Cas technologies and applications. In: Nat Rev Mol Cell Biol 20(8): 490–507.
Purnhagen, K. P. et al. (2021): Europe's farm to fork strategy and its commitment to biotechnology and organic farming: Conflicting or complementary goals? In: Trends in Plant Science 26(6): 600–606.

Qaim, M. (2020): Role of new plant breeding technologies for food security and sustainable agricultural development. In: Applied Economic Perspectives and Policy 42(2): 129–150.

Ricroch, A. (2020): The place of Europe in the new plant breeding landscape: evolution of field trials. In: European Scientist, Online-Publikation 09.10.2020. Unter: https://www.europeanscientist.com/en/features/the-place-of-europe-in-the-new-plant-breeding-landscape-evolution-of-field-trials/ [10.06.2021].

Sánchez-León, S. et al. (2018): Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. In: Plant Biotechnology Journal 16(4): 902–910.
Schiemann, J. et al. (2019): Risk assessment and regulation of plants modified by modern biotechniques: Current status and future challenges. In: Annual Review of Plant Biology 70: 699–726.
Schmidt, S. M. et al. (2020): The evolving landscape around genome editing in agriculture: Many countries have exempted or move to exempt forms of genome editing from GMO regulation of crop plants. In: EMBO Rep 21: e50680.
South, P. F. et al. (2019): Synthetic glycolate metabolism pathways stimulate crop growth and productivity in the field. In: Science 363(6422): eaat9077.
Steffen, W. et al. (2015): Planetary boundaries: guiding human development on a changing planet. In: Science 347(6223): 1259855.
Syombua, E. D. et al. (2021): A CRISPR/Cas9-based genome-editing system for yam (Dioscorea spp.). In: Plant Biotechnology Journal 19(4): 645–647.

Tilman, D. et al. (2011): Global food demand and the sustainable intensification of agriculture. In: PNAS 108(50): 20260–20264.

Wang, Y. et al. (2014): Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew. In: Nat Biotech 32(9): 947–951.
Willett, W. et al. (2019): Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. In: The Lancet 393(10170): 447–492.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Yu, H. et al. (2021): A route to de novo domestication of wild allotetraploid rice. In: Cell 184(5): 1156–1170.e14.

Zaidi, S. S.-A. et al. (2019): New plant breeding technologies for food security. In: Science 363(6434): 1390–1391.

Zsögön, A. et al. (2018): De novo domestication of wild tomato using genome editing. In: Nat Biotechnol 36: 1211–1216.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Tobias J. Erb

8. Themenbereich synthetische Biologie: Top-down- und Bottom-up-Ansätze

Unter synthetischer Biologie versteht man Ansätze zur gezielten Erzeugung biologischer Systeme mit neuen Eigenschaften. Grundsätzlich wird zwischen zwei verschiedenen Ansätzen unterschieden. Im Top-down-Ansatz werden bereits natürlich vorkommende biologische Systeme (Zellbausteine, Zellen bzw. ganze Organismen) modifiziert, um diese neuen Eigenschaften zu erzeugen, während sich der Bottom-up-Ansatz mit dem Aufbau biomimetischer Systeme (künstliche Zellen, lebende Materialien) aus einzelnen (biologischen) Bausteinen beschäftigt. Dabei wird der Top-down-Ansatz sehr oft als eine logische Weiterführung klassischer molekularbiologischer bzw. gentechnologischer Methoden verstanden und gewinnt besonders im Rahmen der Bioökonomie immer mehr an Bedeutung. Im Gegensatz dazu ist die Bottom-up-synthetische-Biologie ein sehr junges Forschungsfeld an der Schnittstelle von Material- und Biowissenschaften, das noch im Entstehen ist. Die synthetische Biologie besitzt ein großes Anwendungspotenzial, das alle lebenswissenschaftlichen Bereiche, von der Medizin zur Landwirtschaft und Biotechnologie, umspannt. Im biotechnologischen Bereich findet sie bereits schon heute kommerzielle Anwendung.

8.1 Die synthetische Biologie in einer sich wandelnden Bioökonomie

Vor allem im Bereich der industriellen Biotechnologie gewinnen synthetisch-biologische Top-down-Ansätze gegenüber den klassischen Verfahren immer mehr an Bedeutung. In der klassischen Biotechnologie werden molekularbiologische bzw. gentechnische Ansätze gewählt, um mikrobielle Produktionsstämme zur Gewinnung verschiedener Zielmoleküle zu erzeugen. Diese Moleküle reichen von einfachen Ami-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

nosäuren bis hin zu komplexen Verbindungen, wie Polyketide oder Terpene,[1] die beispielsweise als Pharmazeutika, Insektizide oder Geschmacks- und Geruchsstoffe eingesetzt werden. Um hohe Raum-Zeit-Ausbeuten zu erreichen, werden durch sogenanntes metabolisches (den Stoffwechsel betreffendes) Engineering natürlich existierende Stoffwechselwege in Mikroorganismen mittels molekulargenetischer Methoden gezielt verändert und der Stoffffluss in Richtung Produkt umgelenkt. In den letzten Jahren wurden vermehrt auch ganze Gencluster bzw. Kombinationen mehrerer Gene unterschiedlichen biologischen Ursprungs in etablierte Wirtsstämme transplantiert, um chimäre oder artifizielle Biosynthesewege zu erzeugen, welche sogar die Synthese von Molekülen erlauben, die bisher nicht aus natürlichen Quellen gewonnen werden konnten (siehe unten).

Während in der Vergangenheit Mikroorganismen nach ihren natürlichen biosynthetischen Eigenschaften für die industrielle Produktion ausgewählt wurden, geht der Trend momentan hin zur Konzentration auf einige wenige, standardisierte Wirtsorganismen, denen gewünschte biosynthetische Eigenschaften neu implementiert werden. Solche standardisierten Produktionsstämme können immer einfacher erzeugt und charakterisiert werden (Eisenstein, 2016) aufgrund sinkender DNA-Synthese-Preise, der Möglichkeit, immer größere und komplexere DNA-Konstrukte zu assemblieren (Casini et al., 2015) – von Minichromosomen (Döhlemann et al., 2017; Carrillo et al., 2019) bis hin zu der Totalsynthese von bakteriellen Genomen (Hutchison et al., 2016; Robertson et al., 2021) –, sowie durch die Verfügbarkeit moderner genetischer Werkzeuge wie CRISPR/Cas (siehe hierzu Fehse, Kap. 6, und Fehse et al., Kap. 9) zur basengenauen bzw. randomisierten DNA-Modifikation in Kombination mit Automatisierungs- und Hochdurchsatz-Screening-Technologien. Dies ermöglicht es zum einen, die Entwicklungszyklen zu beschleunigen, zum anderen komplett neue, bisher nicht aus Mikroorganismen gewinnbare, Produkte zu erschließen.

Die Produktion des Anti-Malariamittels Artemisinin (bzw. der Vorläuferstufe Artemisinsäure) in *Escherichia coli* bzw. Bäckerhefe (Martin et al., 2003; Paddon et al., 2013) sowie die Herstellung von Opiaten und Tropan-Alkaloiden (natürlich vorkommenden organischen Verbindungen, die als Grundgerüst für verschiedene pharmakologische Wirkstoffe dienen), ebenfalls in Hefe (Galanie et al., 2015; Srinivasan/Smolke, 2020), sind Beispiele für die Gewinnung komplexer pharmazeutischer Verbindungen, die bisher mühsam aus Medizinpflanzen extrahiert werden mussten, aus einfachen Mikro-

1 Bei Polyketiden und Terpenen handelt es sich um Naturstoffe, eine heterogene Klasse von chemischen Verbindungen, die natürlicherweise in verschiedenen Organismen (u. a. Bakterien, Pilzen und Pflanzen) vorkommen und von denen viele aufgrund ihrer biologischen und pharmakologischen Eigenschaften für die im Text beschriebenen Anwendungen genutzt werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

organismen mittels synthetischer Biologie. Im Falle der Tropan-Alkaloide wurden in der Bäckerhefe insgesamt 34 Genommodifikationen vorgenommen (das Einbringen von 26 Genen aus der Pflanze in Hefe sowie das Ausschalten von weiteren 8 Hefe-Genen), was die Komplexität des gentechnischen Eingriffs zeigt (Srinivasan/Smolke, 2020).

Die Herstellung komplexer pharmazeutischer Verbindungen in Mikroorganismen ist nicht nur eine Vereinfachung gegenüber den bisherigen Extraktionsprozessen, sondern erlaubt auch eine gezielte Veränderung der Biosynthesewege. Dies eröffnet die Möglichkeit, die chemische Struktur der Produkte durch das Einbringen weiterer Enzyme zu modifizieren, um Verbindungen mit veränderter biologischer Aktivität zu erzeugen, was die Diversifizierung bzw. Entwicklung von maßgeschneiderten Molekülen mit neuen Eigenschaften (z. B. Medikamente, Antibiotika, Duftstoffe etc.) zukünftig deutlich effizienter machen wird (Courdavault et al., 2021).

Um diese synthetisch-biologischen Ansätze und deren zukünftigen Einsatz in der Biotechnologie weiter zu fördern, hat die US-amerikanische Regierung ein Forschungsprogramm aufgelegt, das es sich zum Ziel gesetzt hat, eine Vielzahl hochwertiger Moleküle, die entweder in der Herstellung sehr teuer bzw. aufwendig sind, nicht aus heimischen Quellen bezogen werden können oder durch traditionelle Synthesemethoden nicht zu erzeugen sind, mithilfe synthetisch-biologischer Ansätze herzustellen. Das Programm „Living Foundry“[2] zielt auf die adaptierbare und skalierbare Bedarfsproduktion dieser Verbindungen durch „metabolisches Reprogrammieren“ biologischer Systeme. Dabei sollen im ersten Schritt neue Werkzeuge für die standardisierte Erzeugung verschiedener biologischer Plattformen entwickelt und diese dann anhand der Erzeugung von tausend unterschiedlichen Molekülen demonstriert werden. In ersten Versuchen wurde die grundsätzliche Eignung der Vorgehensweise anhand von 10 zufällig ausgewählten Molekülen bereits gezeigt (Casini et al., 2018).

In Deutschland, das traditionell eine starke biotechnologische Industrie besitzt (ca. 650 Unternehmen mit mehr als 4 Milliarden Euro Umsatz) (Nuyken, 2021), gibt es bisher keine gezielten Programme, um eine nationale bzw. europäische Infrastruktur für vergleichbare synthetisch-biotechnologische Entwicklungs- bzw. Produktionsprozesse aufzubauen. Während vor allem angloamerikanische und asiatische Länder in die Etablierung von sogenannten „Biofoundries“ investiert haben, in denen die automatisierte Synthese und Charakterisierung biologischer Systeme erfolgt, gibt es auf deutscher bzw. kontinentaleuropäischer Ebene bisher keine vergleichbaren Initiativen. Lediglich das Novo Nordisk Foundation Center for Biosustainability[3] an der Technical

2 Siehe unter: https://www.darpa.mil/program/living-foundries [09.06.2021].

3 Siehe unter: https://www.biosustain.dtu.dk/biofoundry [09.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

University of Denmark (DTU) und die MaxGENESYS Biofoundry[4] am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg sind erste Einrichtungen dieser Art.

8.2 Biofoundries: Entwicklung neuer Technologien für eine neue Generation Bioingenieurinnen und -ingenieure

Die DNA-Synthese ist eine Schlüsseltechnologie in der modernen Life-Science-Forschung. Viele Forschungsprojekte in der Bio(techno)logie und Medizin verlangen die Assemblierung und das Testen einzelner genetischer Elemente und genetischer Schaltkreise. Biofoundries sind Zentren, in denen DNA-Moleküle aus standardisierten genetischen Einzelteilen durch automatisierte und computergestützte Verfahren zusammengesetzt werden (Chao et al., 2017; Hillson et al., 2019; Holowko et al., 2021). Dies erlaubt es Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, mit geringem Aufwand tausende verschiedener genetischer Varianten zu erzeugen, die nachfolgend in Hochdurchsatzexperimenten weiter charakterisiert werden. Während traditionelles Klonieren und Transformieren bisher mit erheblichem Personal- und Zeitaufwand verbunden war, erleichtern Biofoundries die Erzeugung genetisch modifizierter Organismen um den Faktor 10-20 verglichen mit der händischen Laborarbeit (Hillson et al., 2019).

Die automatisierte Generierung und Hochdurchsatzcharakterisierung genetischer Elemente eröffnet nicht nur in der angewandten, sondern auch in der Grundlagenforschung neue Perspektiven (siehe auch Walter/Gasparoni, Kap. 3). Die Charakterisierung und Aufklärung genetischer und metabolischer Netzwerke durch das gezielte Neu-Assemblieren stellt eine Umkehr gegenüber dem vorherrschenden analytisch-destruktiven Ansatz in der Biologie dar, der bisher angewendet wurde, um die Funktionsweise biologischer Systeme und die Funktionen einzelner Gene zu studieren. Die hohe Zahl an Varianten, die mithilfe der DNA-Synthese und Automatisierung erzeugt werden können, erlaubt es, maschinelle Lernverfahren einzusetzen, um die Zusammenhänge und den Aufbau komplexer genetischer bzw. metabolischer Systeme zu verstehen bzw. zu optimieren. So können tausende Varianten eines biosynthetischen Stoffwechselwegs erzeugt werden, indem die einzelnen Gene, ihre Reihenfolge und ihr Expressionslevel systematisch variiert werden, um die optimale Kombination der einzelnen Elemente für die Produktion eines Zielmoleküls zu erzeugen. Ein weiteres Beispiel ist die Assemblierung komplexer genetischer Schaltkreise, um die Funktion genetischer Netzwerke zu verstehen und/oder neue Biosensoren zu erzeugen, die in der Diagnostik Anwendung finden könnten.

4 Siehe unter: https://www.mpi-marburg.mpg.de/927693/maxgenesys [09.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Insgesamt kommt der automatisierten DNA-Synthese und -Charakterisierung eine wichtige Rolle zu, um die natürliche genetische Diversität bzw. Komplexität zu studieren und sie für eine industrielle Biotechnologie auszuschöpfen. Dabei muss die Charakterisierung genetischer Elemente nicht notwendigerweise im lebenden Organismus erfolgen. Inzwischen werden in den Biofoundries vermehrt In-vitro-Transkriptions-Translations-Systeme bzw. zellfreie Extrakte eingesetzt, was die Erzeugung genetisch modifizierter Organismen und den damit verbundenen Ressourcen- und Zeitaufwand (vor allem in der Entwicklungs- und Charakterisierungsphase) weiter reduziert (Moore et al., 2017; Dudley et al., 2020).

In den letzten Jahren wurden mehrere Biofoundries an weltweit führenden Universitäten eingerichtet, unter anderem die MIT-Broad Foundry in den USA, die NUS Synthetic Biology Foundry in Singapur, die London Foundry am Imperial College (UK) und weitere dieser Zentren in USA, China und UK. Auch im industriellen Umfeld haben sich erste Anbieter etabliert, vor allem US-amerikanische Firmen, die die Entwicklung genetischer Systeme über Biofoundries als Servicedienstleistung anbieten und mit verschiedenen internationalen Firmen, darunter auch marktführenden Pharma- und Chemie-Konzernen aus Deutschland, kooperieren.

Dieser Trend zeigt, dass nach dem „Lesen der genetischen Information" das „Schreiben genetischer Information" rasant an Bedeutung gewinnt, nicht nur in der Grundlagenforschung, sondern auch in der industriellen Anwendung. Im weiteren Verlauf der Entwicklung wird Digitalisierungs-, Automatisierungs- und Informationstechnologien zur Erzeugung und Analyse der biologischen Systeme eine Schlüsselrolle zukommen. Verglichen mit der Entwicklung anderer Hochtechnologien könnte dies mittelfristig zu einer Konsolidierung und Standardisierung der verwendeten Methoden, Organismen und genetischen Bauteile führen, was die Sicherheit und Innovationsgeschwindigkeit erhöhen könnte (Eisenstein, 2016; Sainz de Murieta et al., 2016). Der Gesetzgeber kann hier eine wichtige Rolle spielen, um den Übergang in eine vernetzte, digitalisierte Forschungs- und Produktionslandschaft in der Biotechnologie zu ermöglichen.

Dieser Übergang bedarf vor allem der Entwicklung und Genehmigung von Plattformorganismen (sogenannten biologischen „Chassis"), die einen sicheren Umgang, gute Umweltverträglichkeit, erleichterte Handhabung und vereinfachte Zulassung ermöglichen (de Lorenzo et al., 2021). Des Weiteren bedarf es der Charakterisierung und Festlegung genormter genetischer Bausteine, wie Promotern, Terminatoren, ribosoma-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ler Bindestellen sowie Vektorsystemen[5] (Canton et al., 2008; Silva-Rocha et al., 2013), die zum standardisierten Zusammenbau genetischer Konstrukte verwendet werden können. Das von der EU-Kommission geförderte Konsortium BioRoboost beschäftigt sich mit den wissenschaftlichen, technischen, ökonomischen, und gesellschaftlichen Herausforderungen dieser Entwicklung.[6] Ähnliche Projekte zur Standarisierung und deren Voraussetzungen bzw. Folgen wurden[7] bzw. werden[8] auch in den USA verfolgt. Eine große Herausforderung für die Standardisierung ist jedoch die Tatsache, dass das Verhalten biologischer Bausteine stark kontextabhängig ist (Cardinale/Arkin, 2012; Brophy/Voigt, 2014; Yeung et al., 2017) und komplexen Regeln unterliegt, die Gegenstand intensiver Untersuchungen sind. So bestimmt bspw. die DNA-Sequenz vor Promotern die Ableseaktivität (Carr et al., 2017) und die Position von Genen auf dem Chromosom die Expressionsrate (Scholz et al., 2019).

Einhergehend mit der technischen Weiterentwicklung wird eine neue Generation von synthetischen Biologinnen und Biologen bzw. Bioingenieurinnen und Bioingenieuren in Deutschland und Europa benötigt, um die Innovations- und Wettbewerbsfähigkeit der europäischen bzw. nationalen Bioökonomie zu erhalten. Neben der fachlichen Ausbildung an der Schnittstelle von Biologie, Ingenieurswissenschaften und Informationstechnologie sind dezidierte Schul- und Studienangebote zum Thema synthetische Biologie sowie das Vermitteln von Wissen an Bürgerinnen und Bürger ein wichtiges Ziel, um die noch junge Technologie bekannter zu machen und einen wissensbasierten, faktenorientierten Dialog mit Gesellschaft und Politik über die Risiken und Möglichkeiten der synthetischen Biologie als integraler Bestandteil einer zukünftigen Bioökonomie führen zu können (Mackelprang et al., 2021).

8.3 Nachhaltige Synthese und Abfallströme als Rohstoffquelle mittels synthetischer Biologie

Das Ziel der Bioökonomie ist es, eine biobasierte, am natürlichen Stoffkreislauf orientierte, nachhaltige Wirtschaftsform zu erreichen. Letzteres ist eine wichtige Voraussetzung, um die Nachhaltigkeitsziele der Vereinten Nationen bis zum Jahr 2030 erfül-

5 Bei Promotern handelt es sich um Bereiche auf der DNA, die das Ablesen und Umschreiben in RNA vermitteln; Terminatoren sind Bereiche, die es beenden. Ribosomale Bindestellen sind RNA-Bereiche, an denen die zelluläre Proteinbiosynthesemaschine, die Ribosomen, binden. Unter Vektorsystemen versteht man DNA-Ringe (Plasmide) zum gezielten Einbringen von Erbinformation in Zellen.

6 Siehe unter: https://cordis.europa.eu/project/id/820699 [09.06.2021].

7 Siehe unter: https://www.nist.gov/programs-projects/synthetic-biology-standards-consortium-sbsc [09.06.2021].

8 Siehe unter: https://www.nsf.gov/awardsearch/showAward?AWD_ID=1818248 [09.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

len zu können (BMBF, 2020; zur Nachhaltigkeit im Kontext der Grünen Gentechnologie siehe Renn, Kap. 23). Mittels synthetischer Biologie soll es unter anderem möglich werden, Produkte, die bisher nur über fossile Rohstoffe zugängig waren, über nachwachsende Rohstoffe zu gewinnen. Erste Erfolge konnten bereits demonstriert werden, wie z. B. die Biosynthese von 1,4-Butandiol, einem Lösungsmittel in dem Bakterium *Escherichia coli* (Yim et al., 2011), oder die Synthese des Virostatikums[9] Didanosin durch einen neuartigen In-vitro-Stoffwechselweg (Birmingham et al., 2014). In beiden Fällen wurden zur Realisierung dieser „New-to-nature"-Stoffwechselwege Enzymaktivitäten benötigt, die bisher so nicht in der Natur vorhanden waren. Durch metabolische Retrosynthese und Protein-Engineering konnten diese nicht-natürlichen Aktivitäten in dem Gerüst bekannter Enzyme entwickelt werden. Durch die rasanten Fortschritte im Proteindesign (Siegel et al., 2010; Jeschek et al., 2016; Obexer et al., 2017; Vornholt et al., 2021) und der Entwicklung computerunterstützter Designverfahren (Carbonell et al., 2014) werden retro-(bio-)synthetische Ansätze zur Entwicklung maßgeschneiderter Biosynthesen zukünftig zunehmen (Erb et al., 2017).

Neben dem Erschließen neuer Produkte ist die Verwendung nachhaltiger Ausgangsmaterialien ein weiterer Fokus für die Entwicklung einer diversifizierten Bioökonomie. Während die meisten biotechnologischen Produktionsprozesse noch auf zuckerbasierten Fermentationen beruhen, wird weltweit eine Vielzahl von Ansätzen verfolgt, um neue Rohstoffquellen zu erschließen, u. a. verschiedene Abflussströme (z. B. Lignin, Cellulose, Plastik) und insbesondere das Treibhausgas CO_2. Ein Beispiel für Letzteres ist die Verwertung von Synthesegas (CO_2, CO, H_2), das als Abfallprodukt in der Stahlproduktion entsteht bzw. aus regenerativen Energien mittels Elektrolyseuren[10] erzeugt werden kann, durch anaerobe Mikroorganismen, wie Clostridien.[11] Die Produktion der (Industrie-)Alkohole Ethanol, Butanol und Hexanol aus Synthesegas wurde bereits demonstriert (Haas et al., 2018; De Tissera et al., 2019) und die Verfahren werden zurzeit auf industrielle Größe skaliert. Durch synthetisch-biologische Ansätze wurde das Produktportfolio von Clostridien gezielt erweitert, sodass sie eine Palette weiterer Produkte, wie z. B. die Schlüsselchemikalie 3-Hydroxypropionsäure aus Synthesegas, herstellen können (Karim et al., 2020).

9 Ein Virostatikum hemmt die Verbreitung von Viren.

10 Als Elektrolyseur bezeichnet man eine Vorrichtung, mit der die Elektrolyse, also die Zerlegung von Wasser in seine Grundstoffe Wasserstoff und Sauerstoff, durchgeführt werden kann.

11 Clostridien bilden unter bestimmten Bedingungen (anaerob, also ohne Sauerstoff) Essigsäure (Acetat), Ethanol sowie andere höherkettige Säuren bzw. Alkohole aus Synthesegas. Diese Gasfermentation kann Säuren und Alkohole in jeder Region produzieren, ohne um Ressourcen für Nahrung oder Land zu konkurrieren (De Tissera et al., 2019).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Im Rahmen der nationalen Wasserstoffstrategie könnten weitere hybride Verfahren entstehen, bei denen technisch erzeugter („blauer“ bzw. „grüner“) Wasserstoff z. B. als Energiequelle von modifizierten Knallgasbakterien verwendet werden kann, um CO_2 in Zielmoleküle, wie beispielsweise das Lösungsmittel Acetoin, umzuwandeln (Windhorst/Gescher, 2019). Alternativ könnte aus technischem Wasserstoff und CO_2 erzeugtes Format (umgangssprachlich auch als Ameisensäure bezeichnet), Methanol (umgangssprachlich Holzalkohol) oder Methan als Energie- und Kohlenstoffquelle für Mikroorganismen dienen, die mittels synthetisch-biologischer Verfahren realisiert wurden. Kürzlich wurden Stämme von *Escherichia coli* bzw. der Industriehefe *Pichia pastoris* vorgestellt, denen synthetische Stoffwechselwege implementiert wurden, die es ihnen erlauben, direkt auf Format bzw. Methanol zu wachsen. Dadurch wird es möglich, diese bereits gut etablierten Plattformorganismen zukünftig für eine kohlenstoffneutrale oder sogar -positive Biotechnologie einzusetzen (Gassler et al., 2020; Kim et al., 2020). Weitere synthetisch-biologische Ansätze konzentrieren sich darauf, komplett neue CO_2-bindende Enzyme und Stoffwechselwege zur effizienteren Umwandlung von CO_2 zu generieren (Bar-Even et al., 2010; Schwander et al., 2016; Bernhardsgrutter et al., 2019; Scheffen et al., 2021). Diese Versuche zeigen konkrete Wege auf, über synthetische Biologie das Treibhausgas CO_2 künftig als Rohstoffquelle zu gewinnen, Produktionsverfahren in der Syntheseindustrie klimafreundlicher zu gestalten und durch Sektorenkopplung eine (Teil-)Dekarbonisierung der Industrie zu erreichen.

8.4 Bottom-up-Ansatz: Künstliche Zellen für neue Verfahren in der Biotechnologie und Medizin

Alternativ zu den Top-down-Ansätzen, die sich auf das gezielte Umprogrammieren lebender Systeme fokussieren, widmet sich der Bottom-up-Ansatz der gezielten Synthese biologischer Systeme aus einzelnen Bausteinen. Das ultimative Ziel ist es dabei, die minimale Einheit des Lebens, die Zelle, aus unbelebten Einzelteilen zu rekonstruieren (Powell, 2018).

Dieser Ansatz wurde in den letzten Jahren in Deutschland durch ein durch das BMBF und die Max-Planck-Gesellschaft gefördertes Forschungsnetzwerk „MaxSynBio“[12] vorangetrieben (Schwille et al., 2018). Andere europäische Länder, unter anderem die Niederlande, die Schweiz und das Vereinigte Königreich haben ähnliche Forschungsprogramme aufgelegt, was Europa zu einem Zentrum und Pionier der Bottom-up-synthetischen-Biologie hat werden lassen. In den USA wurde als Reaktion darauf erst kürz-

12 Siehe unter: https://www.maxsynbio.mpg.de/home [14.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

lich die „Build-a-synthetic-cell"-Initiative ins Leben gerufen, die sich ähnlichen Zielen wie die europäischen Initiativen widmet (Stano, 2018).

Im Mittelpunkt der Bottom-up-Ansätze steht zunächst die Erzeugung und Kontrolle einzelner „Module" mit lebensähnlichen Eigenschaften und deren Kombination zu komplexeren Systemen, die sich in Raum und Zeit selbst organisieren. In einem inter- und transdisziplinären Ansatz werden Chemie, Biologie, Physik, Materialwissenschaften und Nanotechnologien zusammengeführt, um diese Module zu assemblieren. Hier kommt vor allem der Mikrofluidik eine wichtige Rolle zu, mit deren Hilfe zellgroße Tröpfchen bzw. Lipidhüllen erzeugt werden, die mit verschiedenen Eigenschaften ausgestattet werden können und als Vorläufer für eine „künstliche Zelle" dienen (Weiss et al., 2018). Inzwischen konnten bereits Kompartimente mit metabolischer bzw. katalytischer (zum Vermitteln chemischer Reaktionen) Aktivität erzeugt werden (Beneyton et al., 2018), aber auch Protozellen, die zur lichtgetriebenen Kontraktion (sich mittels Licht zusammenziehen können) befähigt sind (Jahnke et al., 2020). Weitere Beispiele sind Protozellen mit Transkriptions-Translationssystemen zur Proteinproduktion (Noireaux et al., 2005) und die Entwicklung „künstlicher Chloroplasten", die mithilfe von Licht CO_2 umwandeln und als Alternative zur natürlichen Photosynthese dienen können (Lee et al., 2018; Miller et al., 2020).

Auch wenn es sich bei den ersten Studien zunächst lediglich um Grundlagenforschung und Machbarkeitskonzepte handelt, die sich mit der Erzeugung, Kontrolle und Analyse dieser „künstlichen Zellen" beschäftigen, sind bereits mögliche zukünftige Anwendungen denkbar (Powell, 2018). Diese neuartigen Systeme könnten den Zugang zu neuen Informationsspeicherungs- bzw. -verarbeitungssystemen ermöglichen, die in der medizinischen Diagnostik[13] oder Selbstoptimierung Anwendung finden (z. B. selbstständig mittels genetischer Schaltkreise das Vorhandensein von Krankheitsmarkern anzeigen oder neuartige Biokatalysatoren autonom entwickeln und verbessern). Weitere Einsatzmöglichkeiten sind räumlich und zeitlich organisierte multi-katalytische Systeme für die Biokatalyse bzw. chemische Synthese, sowie die Herstellung neuer Materialien, die mit der Umwelt interagieren und zur Selbstregeneration befähigt sind, für den technischen bzw. medizinischen Einsatz. In den nächsten ein bis zwei Dekaden wird die Weiterentwicklung der Bottom-up-synthetischen-Biologie aus der Grundlagenforschung heraus in erste Anwendungen erwartet.

13 Zur Gendiagnostik allgemein siehe Mundlos, Kap. 4.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

8.5 Fazit

Unter dem Sammelbegriff „synthetische Biologie“ werden verschiedene Ansätze zusammengefasst, die sich damit beschäftigen, neuartige biologische Systeme zu erzeugen. Molekularbiologische, bioinformatische und technologische Neuerungen lassen das Ziel, Organismen für verschiedenste Anwendungen maßgeschneidert zu erzeugen, immer näher rücken. Mit diesen neuen technologischen Möglichkeiten steht die Bioökonomie vor einem radikalen Wandel. Deutschland und Europa als bedeutender Pharma-, Chemie- und Biotechnologiestandort sollte in dieser Entwicklung aktiv tätig werden, um in einer der Schlüsseltechnologien zur Realisierung einer nachhaltigen Wirtschaftsform eine führende Rolle zu übernehmen.

8.6 Literaturverzeichnis

Bar-Even, A. et al. (2010): Design and analysis of synthetic carbon fixation pathways. In: Proc Nat Acad Sci USA 107(19): 8889–8894.

Beneyton, T. et al. (2018): Out-of-equilibrium microcompartments for the bottom-up integration of metabolic functions. In: Nat Commun 9: 2391.

Bernhardsgrutter, I. et al. (2019): Awakening the sleeping carboxylase function of enzymes: Engineering the natural CO_2-binding potential of reductases. In: J Am Chem Soc 141(25): 9778–9782.

Birmingham, W. R. et al. (2014): Bioretrosynthetic construction of a didanosine biosynthetic pathway. In: Nat Chem Biol 10(5): 392–399.

BMBF = Bundesministerium für Bildung und Forschung (2020): Nationale Bioökonomiestrategie. Unter: https://www.bmbf.de/upload_filestore/pub/BMBF_Nationale_Biooekonomiestrategie_Langfassung_deutsch.pdf [09.06.2021].

Brophy, J. A. N./Voigt, C. A. (2014): Principles of genetic circuit design. In: Nat Methods 11(5): 508–520.

Canton, B. et al. (2008): Refinement and standardization of synthetic biological parts and devices. In: Nat Biotechnol 26(7): 787–793.

Carbonell, P. et al. (2014). Retropath: automated pipeline for embedded metabolic circuits. In: Acs Synth Biol 3(8): 565–577.

Cardinale, S./Arkin, A. P. (2012): Contextualizing context for synthetic biology-identifying causes of failure of synthetic biological systems. In: Biotechnol J. 7(7): 856–866.

Carr, S. B. et al. (2017): Reducing DNA context dependence in bacterial promoters. In: PLOS ONE 12(4): e0176013.

Carrillo, M. et al. (2019): Design and control of extrachromosomal elements in *Methylorubrum extorquens* AM1. In: ACS Synth Biol 8(11): 2451–2456.

Casini, A. et al. (2015): Bricks and blueprints: methods and standards for DNA assembly. In: Nat Rev Mol Cell Biol 16(9): 568–576.

Casini, A. et al. (2018): A pressure test to make 10 molecules in 90 days: External evaluation of methods to engineer biology. In: J Am Chem Soc 140(12): 4302–4316.

Chao, R. et al. (2017): Engineering biological systems using automated biofoundries. In: Metab Eng 42: 98–108.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Courdavault, V. et al. (2021): Metabolic engineering for plant natural products biosynthesis: new procedures, concrete achievements and remaining limits. In: Nat Prod Rep, Online-Publikation 10.05.2021. DOI: 10.1039/d0np00092b.

de Lorenzo, V. et al. (2021): For the sake of the bioeconomy: define what a synthetic biology chassis is! In: N Biotechnol 60: 44–51.

De Tissera, S. et al. (2019): Syngas biorefinery and syngas utilization. In: Adv Biochem Eng Biotechnol 166: 247–280.

Döhlemann, J. et al. (2017): A family of single copy repABC-type shuttle vectors stably maintained in the alpha-proteobacterium Sinorhizobium meliloti. In: ACS Synth Biol 6(6): 968–984.

Dudley, Q. M. et al. (2020): In vitro prototyping of limonene biosynthesis using cell-free protein synthesis. In: Metab Eng 61: 251–260.

Eisenstein, M. (2016): Living factories of the future. In: Nature 531: 401–403.

Erb, T. J. et al. (2017): Synthetic metabolism: metabolic engineering meets enzyme design. In: Curr Opin Chem Biol 37: 56–62.

Galanie, S. et al. (2015): Complete biosynthesis of opioids in yeast. In: Science 349(6252): 1095–1100.

Gassler, T. et al. (2020): The industrial yeast *Pichia pastoris* is converted from a heterotroph into an autotroph capable of growth on CO_2. In: Nat Biotechnol 38(2): 210–216.

Haas, T. et al. (2018): Technical photosynthesis involving CO_2 electrolysis and fermentation. In: Nat Catalysis 1: 32–39.

Hillson, N. et al. (2019): Building a global alliance of biofoundries. In: Nat Commun 10(1): 2040.

Holowko, M. B. et al. (2021): Building a biofoundry. In: Synth Biol 6(1): ysaa026.

Hutchison, C. A., 3rd et al. (2016): Design and synthesis of a minimal bacterial genome. In: Science 351(6280): aad6253.

Jahnke, K. et al. (2020): Engineering light-responsive contractile actomyosin networks with DNA nanotechnology. In: Adv Biosyst 4(9): e2000102.

Jeschek, M. et al. (2016): Directed evolution of artificial metalloenzymes for in vivo metathesis. In: Nature 537(7622): 661–665.

Karim, A. S. et al. (2020): In vitro prototyping and rapid optimization of biosynthetic enzymes for cell design. In: Nat Chem Biol 16: 912–919.

Kim, S. et al. (2020): Growth of *E. coli* on formate and methanol via the reductive glycine pathway. In: Nat Chem Biol 16: 538–545.

Lee, K. Y. et al. (2018): Photosynthetic artificial organelles sustain and control ATP-dependent reactions in a protocellular system. In: Nat Biotechnol 36: 530–535.

Mackelprang, R. et al. (2021): Guiding ethical principles in engineering biology research. In: ACS Synth Biol 10(5): 907–910.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Martin, V. J. et al. (2003): Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. In: Nat Biotechnol 21: 796–802.
Miller, T. E. et al. (2020): Light-powered CO_2 fixation in a chloroplast mimic with natural and synthetic parts. In: Science 368(6491): 649–654.
Moore, S. J. et al. (2017): Cell-free synthetic biology for in vitro prototype engineering. In: Biochem Soc Trans 45(3): 785–791.

Noireaux, V. et al. (2005): Toward an artificial cell based on gene expression in vesicles. In: Phys Biol 2(3): P1–8.
Nuyken, A. (2021): Biotech am Tipping Point. In welche Richtung entwickelt sich der Sektor nach der Pandemie? Biotechnologie-Report Deutschland 2021. Ernst & Young GmbH, Eschborn/Frankfurt am Main.

Obexer, R. et al. (2017): Emergence of a catalytic tetrad during evolution of a highly active artificial aldolase. In: Nat Chem 9(1): 50–56.

Paddon, C. J. et al. (2013): High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin. In: Nature 496(7446): 528–532.
Powell, K. (2018): How biologists are creating life-like cells from scratch. In: Nature 563(7730): 172–175.

Robertson, W. E. et al. (2021): Creating custom synthetic genomes in *Escherichia coli* with REXER and GENESIS. In: Nat protocols 16: 2345–2380. DOI: 10.1038/s41596-020-00464-3.

Sainz de Murieta, I. et al. (2016): Toward the first data acquisition standard in synthetic biology. In: ACS Synth Biol 5(8): 817–826.
Scheffen, M. et al. (2021): A new-to-nature carboxylation module to improve natural and synthetic CO_2 fixation. In: Nat Catalysis 4: 105–115. DOI: 10.1038/s41929-020-00557-y.
Scholz, S. A. et al. (2019): High-resolution mapping of the *Escherichia coli* chromosome reveals positions of high and low transcription. In: Cell Syst 8(3): 212–225.e9.
Schwander, T. et al. (2016): A synthetic pathway for the fixation of carbon dioxide in vitro. In: Science 354(6314): 900–904.
Schwille, P. et al. (2018): MaxSynBio: Avenues towards creating cells from the bottom up. In: Angew Chem 57(41): 13382–13392.
Siegel, J. B. et al. (2010): Computational design of an enzyme catalyst for a stereoselective bimolecular Diels-Alder reaction. In: Science 329(5989): 309–313.
Silva-Rocha, R. et al. (2013): The Standard European Vector Architecture (SEVA): a coherent platform for the analysis and deployment of complex prokaryotic phenotypes. In: Nucl Ac Res 41: D666–D675. DOI: 10.1093/nar/gks1119.
Srinivasan, P./Smolke, C. D. (2020): Biosynthesis of medicinal tropane alkaloids in yeast. In: Nature 585: 614–619.
Stano, P. (2018): Is research on „synthetic cells“ moving to the next level? In: Life 9(1): 3.

Vornholt, T. et al. (2021): Systematic engineering of artificial metalloenzymes for new-to-nature reactions. In: Sci Adv 7(4). DOI: 10.1126/sciadv.abe4208.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Weiss, M. et al. (2018): Sequential bottom-up assembly of mechanically stabilized synthetic cells by microfluidics. In: Nat Mater 17(1): 89–96.
Windhorst, C./Gescher, J. (2019): Efficient biochemical production of acetoin from carbon dioxide using Cupriavidus necator H16. In: Biotechnol Biofuels 12: 163.

Yeung, E. et al. (2017): Biophysical constraints arising from compositional context in synthetic gene networks. In: Cell Syst 5(1): 11–24.e12.
Yim, H. et al. (2011): Metabolic engineering of *Escherichia coli* for direct production of 1,4-butanediol. In: Nat Chem Biol 7(7): 445–452.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Boris Fehse, Jörn Walter, Jens Reich, Lilian Marx-Stölting, Anja Pichl und Hannah Schickl

9. Genome-Editing und Einzelzellanalyse: Neue Methoden und ihre Implikationen für Forschung, Anwendung und Gesellschaft

In den letzten Jahren haben sich zwei Methoden rasant weiterentwickelt, die die ganze Bandbreite der Gentechnologien und damit alle von der IAG *Gentechnologiebericht* bearbeiteten Themen beeinflussen: Das Genome-Editing („Genomchirurgie"), das national wie international bereits seit 2015 breit diskutiert wird, und die Einzelzellanalyse, die noch kaum in der öffentlichen Wahrnehmung angekommen ist. Beide Methoden waren bereits Gegenstand eigenständiger Publikationen der IAG. Als erste deutschsprachige Analyse zum Thema veröffentlichten die Mitglieder der IAG 2015 eine Darstellung der ethischen und rechtlichen Aspekte zur Genomchirurgie in der menschlichen Keimbahn, d. h. einer gezielten vererbbaren Veränderung des menschlichen Genoms (Reich et al., 2015). Zur Einzelzellanalyse wurde 2019 (Walter/Schickl) ebenfalls die erste umfassende Stellungnahme im deutschen Sprachraum publiziert. Darin diskutierten namhafte Autor*innen den biologischen Sachstand und medizinische Anwendungshorizonte, aber auch ethische und rechtliche Aspekte sowie einige Problemfelder und Indikatoren. Aufgrund ihrer Relevanz für die Weiterentwicklung der Gentechnologien sollen beide Methoden im „Fünften Gentechnologiebericht" erörtert werden. Im Folgenden werden daher zunächst Genome-Editing und im Anschluss die Einzelzellanalyse jeweils in ihren Grundzügen und ihrer Funktionsweise kurz vorgestellt, ihre Bedeutung für die weitere Entwicklung der Gentechnologien skizziert und die einschlägigen ethischen und rechtlichen Kontroversen um sie dargestellt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

9.1 Genome-Editing

9.1.1 Wissenschaftliche Grundlagen[1]

Unter dem Begriff „Genome-Editing" (deutsch „Genomeditierung") werden unterschiedliche Verfahren der Gentechnik zusammengefasst, mit denen gezielt und relativ präzise Basenabfolgen in Genomen lebender Zellen verändert werden können. Bei der „klassischen" Form des Genome-Editing kommen sogenannte DNA- bzw. Genscheren zum Einsatz. Dies sind bestimmte Enzyme (Moleküle), die DNA basengenau schneiden können. Im Reigen der verschiedenen bereits bekannten DNA-Scheren stechen vor allem die CRISPR/Cas-Enzymkomplexe heraus. Diese zeichnen sich durch ihre flexible Nutzbarkeit, ihre schnelle Anwendbarkeit, die Präzision und die geringen Kosten für die tägliche Arbeit im Labor aus. Das Akronym „CRISPR" steht für „Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats" und bezeichnet ursprünglich eine bestimmte Region auf der DNA von Bakterien, die auffällige DNA-Abschnitte mit kurzen palindromen Sequenzwiederholungen[2] aufweisen. „Cas" steht für „CRISPR associated Protein", d. h. für ein Enzym, das mit diesen Sequenzen in Verbindung steht. Ein solches Protein ist Cas9. Gemeinsam bilden CRISPR und Cas9 Komplexe, die der natürlichen bakteriellen adaptiven Immunantwort dienen, d. h. der Fremd-Abwehr eindringender Bakteriophagen.[3] Im Zuge eines Virenbefalls werden DNA-Abschnitte des viralen Genoms in das Bakteriengenom quasi als Infektionsgedächtnis integriert. Überlebt das Bakterium die Infektion, werden diese integrierten Abschnitte in eine kurze (CRISPR- bzw. cr) RNA abgelesen,[4] welche dem CRISPR/Cas9-Schneidekomplex zur passgenauen Erkennung der Virus-DNA und deren nachfolgendem Zerschneiden dient.

Dieses natürliche Abwehrsystem gegen Fremd-DNA wurde nach seiner Entschlüsselung derart umprogrammiert, dass man mithilfe künstlich im Labor hergestellter RNA,

1 Siehe hierzu auch Clemens (Kap. 7).

2 Eine palindromische Sequenz bezeichnet in der Genetik einen kurzen Abschnitt einer doppelsträngigen DNA-Sequenz, der von vorne oder hinten (auf dem Komplementärstrang) gelesen gleichbleibt, da die beiden komplementären Stränge in einer Richtung gelesen die gleiche Basenabfolge besitzen. Ein Beispiel wäre die Sequenz GAATTC. Siehe unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Palindromische_Sequenz [20.04.2021].

3 Spezielle Viren, die nur Bakterien angreifen.

4 RNA steht für Ribonukleinsäure. In der Zelle üben RNAs viele unterschiedliche Funktionen aus, u. a. als messenger-RNA bzw. Boten-RNA, welche als Bindeglied zwischen der Erbinformation auf der DNA (Desoxyribonukleinsäure) und den Proteinen fungiert. Genau wie DNA besteht RNA aus Nukleotiden, deren Basenfolge die Abfolge von Aminosäuren, den Bausteinen der Proteine, codiert. Anders als die doppelsträngige und stabile DNA ist RNA einzelsträngig und nicht sehr stabil, wird in der Zelle also relativ rasch wieder abgebaut.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der sogenannten Guide-RNA, jede genomische DNA an der zu der RNA passenden Stelle im Genom zerschneiden kann. Des Weiteren wurde das Verfahren gentechnologisch so optimiert, dass man mit bakteriellen „Genscheren" (fast) jede Stelle im Genom gezielt ansteuern und Veränderungen (Mutationen) erzeugen kann.

Für die gewünschte Veränderung im Genom induziert die Genschere (d. h. das CRISPR/Cas-System) zunächst einen Bruch der DNA-Sequenz (d. h. einen sogenannten DNA-Doppelstrangbruch). Erst im Ergebnis seiner „natürlichen" Reparatur durch zelleigene Enzyme entsteht die angestrebte genetische Veränderung. Für die Reparatur eines Doppelstrangbruchs benutzt die Zelle vorwiegend zwei verschiedene Verfahren: die sog. homologe Rekombination[5] oder die nicht-homologe End-zu-End-Verknüpfung.[6] Mit der Methode der homologen Rekombination kann ein neuer DNA-Abschnitt mit der gewünschten Sequenz ins Genom eingebaut werden. Das erreicht man im Experiment dadurch, dass nicht nur die Genschere (Guide-RNA + Cas9) in die Zelle eingebracht wird und einen Schnitt an der angestrebten Stelle (Zielsequenz) des Genoms setzt. Zusätzlich bringt man gleichzeitig auch eine geeignete DNA-Sequenz als Reparatur-Matrize in die Zelle ein. Diese besteht aus einem Sequenzabschnitt, dessen äußere Enden genau mit den Schnitträndern übereinstimmen (homolog sind). Dazwischen enthält die Matrize zusätzlich die neu einzuführende Teilsequenz. Bei dem „copy/paste"-Mechanismus der homologen Rekombination wird nicht nur der identische, sondern auch der neue Bereich in die geschnittene Lücke eingefügt und „vernäht", sodass, wenn alles klappt, die ursprüngliche Gensequenz nach Reparatur auch den neuen Abschnitt enthält. Mithilfe dieses Verfahrens kann man sowohl gezielt Korrekturen von Mutationen erreichen als auch neue Genabschnitte einfügen. Dies ist aber ein komplexer Prozess, der je nach behandeltem Zelltyp vergleichsweise ineffizient ist. So funktioniert das Verfahren z. B. nur in sich teilenden Zellen und je nach Zelltyp mit unterschiedlichen Erfolgsraten. Ein weiteres Problem ist, dass sich in den Zellen auch der alternative, „einfachere" Reparaturweg des Nicht-Homologen-End-Joining (NHEJ) durchsetzen und die Reparatur bestimmen kann. Dabei fügen zelleigene Reparaturenzyme die beiden „losen" DNA-Stränge „einfach" wieder zusammen. Hierbei kommt es zu einem Verlust (gelegentlich allerdings auch zur Einfügung) von Nukleotid-Bausteinen im Bereich der Zielsequenz.[7] Es entsteht dabei auf jeden Fall eine lokale (nicht im Detail vorhersagbare) Veränderung im Gen. Dieses Verfahren setzt man ein, um Gene schnell und gezielt zu mutieren

5 Auch „Homology-directed repair". Natürlicherweise benutzt die Zelle das Schwesterchromosom als Vorlage für einen „copy/paste" Prozess.

6 „Non-homologous end-joining" (NHEJ).

7 Sog. Indels (= Insertionen [= Basengewinn] oder Deletionen [= Basenverlust])

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

oder sie auszuschalten – man muss dann aber immer überprüfen, welche Mutation am Genort entstanden ist.[8]

9.1.2 Entwicklung und Stand der Technologie

Die Grundlagen der Entwicklung des heutigen Genome-Editing wurden bereits 1987 gelegt, als die ersten CRISPR-Loci im Rahmen der Grundlagenforschung in Japan am Genom von *E.-coli*-Bakterien entdeckt wurden (Ishino, 1987). Der spanische Mikrobiologe Francisco Mojica entdeckte später, dass sich CRISPR-Loci in unterschiedlichen Bakterien und sogar Archebakterien finden lassen und prägte den Begriff CRISPR. Bis dahin und auch in der Folge wurden diese vergleichsweise wenig interessanten bakteriellen Genabschnitte praktisch ohne größeren Förderungsmittelaufwand erforscht (Ledford, 2017). 2005 stellte Eugene Koonin die Hypothese auf, dass diese Sequenzen eine Rolle in der Immunantwort von Bakterien spielen (Makarova et al., 2006; Jinek et al., 2012; Broad Institute, 2021). 2010 folgte die Entdeckung durch Sylvain Moineau (Garneau et al., 2010), dass Cas9 durch eine crRNA gesteuert wird und DNA schneidet. 2012 gelang es schließlich Virginijus Siksnys aus Litauen nachzuweisen, dass das System über die Benutzung spezifischer crRNAs gezielt benutzt werden kann, um Schnitte in einer beliebigen Ziel-DNA zu setzen (Gasiunas, 2012). Allerdings wurde die Publikation dieser (deutlich früher eingereichten) Arbeit aus dem Siksnys-Labor durch die Journale verzögert (Lander, 2016), sodass die Publikation von Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier über die „Programmierbarkeit" von Cas9 durch synthetische RNA und deren vielfältige Anwendungsmöglichkeiten zuerst erschien (Jinek et al., 2012). Die entscheidende Entdeckung für das Genome-Editing war die Beobachtung, dass man mithilfe frei wählbarer Guide-RNA-Abschnitte, die man an immer gleichbleibende RNA-Anteile künstlich fusioniert, quasi beliebige, Zielsequenz-spezifische Schneidewerkzeuge erzeugen kann. Zudem zeigte sich, dass man dieses System künstlich in nahezu allen Zellen (auch bei Eukaryonten, also Zellen mit Zellkern, z. B. menschlichen Zellen) einbringen und nutzen kann. Seitdem erfolgte eine rasante weltweite Verbreitung der Technik und es erschienen zahllose Publikationen zu möglichen Anwendungen. In der Grundlagenforschung wird die Methode breit, in verschiedensten Organismen und Zellsystemen, eingesetzt und ersetzt komplizierte frühere Manipulationsverfahren. 2020 bekamen Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna den Nobelpreis für Chemie. Das Nobelpreis-Komitee begründete dies u. a. damit, dass CRISPR/Cas die Grundlagenfor-

8 Eine detailliertere Darstellung der unterschiedlichen Mechanismen findet sich in Fehse/Abramowski-Mock, 2021.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

schung revolutioniere und neuartige Kulturpflanzen hervorgebracht habe sowie bahnbrechende medizinische Behandlungsmöglichkeiten erwarten lasse.[9]

Die Vorteile von CRISPR/Cas9 liegen auf der Hand: die Methode ist schnell, günstig, präzise und leicht einsetzbar. Grundsätzlich ist die Veränderung mehrerer Stellen im Genom gleichzeitig oder kurz nacheinander möglich (Multiplexing). Es können Gene fremder Arten übertragen werden, wodurch klassische transgene (artübergreifende) Änderungen möglich werden. Es ist überdies möglich, Änderungen so vorzunehmen, dass keine „Rückstände" von Fremdgen-Anteilen im Genom verbleiben. Wenn dabei nur einzelne Mutationen eingefügt werden, sind diese dann nicht mehr oder nur schwer als gentechnisch herbeigeführt erkennbar. Dieser Aspekt spielt vor allem in der Diskussion um die Kennzeichnungspflicht von durch CRISPR/Cas modifizierten Organismen eine wichtige Rolle (siehe unten 9.1.4.1).

Bei aller Euphorie weist die Methode auch einige technische Probleme auf, an deren Lösung noch zu arbeiten ist. Dazu gehören sog. Off-Target-Effekte, das sind Schnitte oder Chromosomenveränderungen an anderer als der gewünschten Stelle im Genom. Auch sind, wie oben angedeutet, die On-Target-Effekte nicht komplett steuerbar – die eingefügten Basenveränderungen (Indels) entstehen weitgehend spontan, sind nicht kontrollierbar und haben so nicht immer den angestrebten Effekt. Statt einer erwünschten Genkorrektur über homologe Rekombination mithilfe einer künstlichen Matrize kommt es oft zu einem „einfachen" Knockout (Genmutation) per NHEJ. Die eingesetzten bakteriellen Proteine können bei menschlichen oder tierischen Organismen unbeabsichtigte Nebenwirkungen im Immunsystem auslösen. Die Effizienz von CRISPR/Cas ist zwar sehr hoch im Vergleich zu anderen Genscheren, aber für den Einsatz am Menschen ist selbst eine geringe Fehlerrate möglicherweise noch zu hoch. Alternativen, die bereits erforscht werden, nutzen daher andere Proteine wie etwa CfP1 (ein anderes schneidendes Protein), dCas9 (disabled Cas9, das nicht mehr schneidet, sondern nur die richtige Stelle im Genom findet und ggf. andere Faktoren dorthin lotsen kann), Mini-Cas9 (das kleiner ist als Cas9 und besser in den Zellkern eindringen kann) etc.

Techniken des Genome-Editing werden ständig weiterentwickelt, um sie zuverlässiger, präziser und breiter einsetzbar zu machen. Auf Basis von dCas9 wurden so z. B. alternative Techniken des Genome-Editing entwickelt. Dazu gehört das Base-Editing, bei dem kein Doppelstrangbruch mehr erzeugt wird, sondern nur noch einzelne Basen

9 „There is enormous power in this genetic tool, which affects us all. It has not only revolutionised basic science, but also resulted in innovative crops and will lead to ground-breaking new medical treatments." (Claes Gustafsson, Chair of the Nobel Prize Committee for Chemistry; siehe unter: https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/press-release/ [21.04.2021]).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

modifiziert und in der Folge umgewandelt (ausgetauscht) werden. Eine andere Abwandlung stellt das PRIME-Editing dar, bei dem ausgehend von der Erkennungsstelle der guide-RNA ein kurzer Bereich des Genoms durch eine neue Sequenz quasi überschrieben wird. Schließlich gibt es inzwischen auch RNA-Editoren, die nicht die (genomische) DNA als Ziel haben, sondern die abgelesene mRNA verändern – die Gene selbst bleiben dabei unverändert. Eine weitere vielversprechende neue Anwendung ist das „Epigenome-Editing". Hier nimmt man gar keine gezielten Genveränderungen vor, sondern man verändert die epigenetischen Modifikationen wie z. B. DNA-Methylierung an Genen und damit das An- und Ausschalten von Genen.[10] Beim Epigenome-Editing werden epigenetische Modifikationsenzyme durch Cas9-unterstützte Verfahren an Genorte herangeführt, um die Zugänglichkeit der DNA für die Genexpression zu beeinflussen und Gene so dauerhaft an- oder abzuschalten. Bisherige Versuche deuten an, dass so eine effiziente nachhaltige Regulation in der Tat erreicht werden kann (Nunez et al., 2021).

9.1.3 Grenzen des Wissens und der Kommunikation

Den sich rasant wandelnden und hoch spezialisierten Forschungsstand allgemeinverständlich darzustellen und dabei keine überzogenen Erwartungen und verzerrten Vorstellungen zu wecken, stellt sehr hohe Anforderungen an Wissenschaftskommunikation und -journalismus. Diese einzulösen, wird durch strukturelle Bedingungen gesellschaftlicher Subsysteme (Stichwort Antragslyrik in der Forschungsförderung, Aufmerksamkeitsökonomie der Medien, Biotech-Startups u. a.), in denen Erwartungen und Versprechen eine konstitutive Rolle spielen, erschwert. Darüber hinaus ist der Rückgriff auf Metaphern zur Erläuterung wissenschaftlicher Methoden, Objekte und Technologien gleichermaßen notwendig wie problematisch, wie die vielfach kritisierte (vgl. u. a. O'Keefe et al., 2015; GeN, 2019; EGE, 2021), jedoch omnipräsente Metapher des „Editierens" des Genoms zeigt. Diese Metapher stellt die betreffenden komplexen biologischen Vorgänge in stark vereinfachender Form dar und lädt durch diesen Reduktionismus zu überzogenen Erwartungen hinsichtlich der Präzision, Sicherheit und Machbarkeit von gezielten therapeutischen und sonstigen Eingriffen ins Genom ein. Nichtsdestotrotz hält auch dieser Text bewusst an ihr fest, mangels besserer Alternativen und in Anbetracht der Notwendigkeit, sich mittels Bildern verständlich zu machen. Des Weiteren geht die Kontextbezogenheit von Sachstandsbeschreibungen und die Relativität von Begriffen in der öffentlichen Kommunikation häufig verloren. Dies betrifft bspw. die Konjunktur des Präzisionsbegriffs, der bisher wohl jeder neuen Gentechno-

10 Siehe zum ethischen Diskurs um Epigenome- und Genome-Editing Alex/Winkler, Kap. 13.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

logie im öffentlichen Raum – häufig entgegen differenzierterer Erklärungen seitens involvierter Forscher*innen – angeheftet und bei der jeweils nächsten technischen Weiterentwicklung an diese weitergereicht wurde. So wird das zuvor häufig als äußerst präzise beschriebene CRISPR/Cas9-Reparatursystem in einem *Nature*-Artikel zum oben eingeführten PRIME-Editing (Ledford, 2019) als „unzuverlässig" bezeichnet. Es ist sogar von einem „unkontrollierbaren Gemisch von Editierungen, die zwischen den Zellen variieren" (ebd.: 465, Übersetzung AP), die Rede. Sowohl die Metapher des „Editierens" als auch die Konjunktur des Präzisionsbegriffs in den Debatten um Genome-Editing verdecken das Problem, dass globale Auswirkungen selbst präziser Änderungen des Genoms bisher oft nicht vorhersagbar sind, weil über die Funktionsweise und Interaktion von Genen, untereinander und mit der Umwelt, weiterhin nur sehr begrenztes Wissen besteht[11] und auch technische Probleme wie z. B. On- und Off-Target-Effekte und Mosaikbildung beim Einsatz von Genome-Editing noch nicht gelöst sind.

Der weltweite Einsatz von Genome-„Editing" in der Forschung sowie die oben skizzierten neuen Techniken führen natürlich auch zu einer beständigen Erweiterung des Wissens über die Funktionsweise des Genoms von Menschen und anderen Lebewesen. Jedoch scheinen zum jetzigen Zeitpunkt die technischen Fertigkeiten das Wissen um deren Auswirkungen zu übersteigen. Die Spannung zwischen anscheinend exponentiell anwachsenden Fähigkeiten der gentechnologischen Veränderung und Kontrolle biologischer Abläufe und dem begrenzten Wissen über Funktion und Interaktion von Genen ist selbstverständlich nicht erst mit der Entwicklung von CRISPR/Cas aufgetreten. Jedoch könnte dessen vergleichsweise niedrigschwellige Einsetzbarkeit dank der einfachen und kostengünstigen Anwendung und hoher Erwartungen zu einem breiteren und verfrühten Einsatz führen. Selbst die strittigste und lange Zeit als rote Linie betrachtete Anwendung des Genome-Editing in der menschlichen Keimbahn ist bereits vorgenommen worden (siehe unter 9.1.4.2 und Alex/Winkler, Kap. 13).

9.1.4 Ethische und rechtliche Kontroversen um das Genome-Editing

Genome-Editing hat intensive ethische und rechtliche Diskussionen im Zusammenhang mit seinen vielseitigen Einsatzmöglichkeiten ausgelöst. Dazu zählen sowohl die Grundlagenforschung, als auch die Entwicklung von Arzneimitteln und Gentherapien, die Keimbahnmodifikation, die Herstellung von Biomaterialien und Mikroorganismen,

11 So heißt es in der Leopoldina-Stellungnahme zum Genome-Editing von 2015: „Wir sind weit davon entfernt, das ‚Konzert der Gene' des Menschen zu verstehen. Sogar eine sehr gezielte Veränderung der genetischen Information in der menschlichen Keimbahn kann unvorhersehbare Auswirkungen mit sich bringen" (Leopoldina, 2015: 11 f.).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

die Entwicklung neuer Pflanzensorten mit möglicherweise vorteilhafteren Eigenschaften und von Gene Drives (siehe Kolleck/Sauter, Kap. 10). Auch Tiere, die gegen bestimmte Krankheiten immun oder dem Menschen genetisch ähnlicher sind und sich daher als Versuchstiere zur Modellierung menschlicher Krankheiten oder zur Herstellung von Spenderorganen (Xenotransplantation) besser eignen, lassen sich mithilfe von Genome-Editing erzeugen. Im Folgenden stellen wir die aktuellen und besonders polarisierenden ethischen und rechtlichen Kontroversen um genomeditierte Pflanzen und Keimbahnmodifikationen kurz vor.

9.1.4.1 Ethische Aspekte genomeditierter Pflanzen[12]

Beim Einsatz von Genome-Editing in der Pflanzenzüchtung und Landwirtschaft stehen Regulierungsfragen im Mittelpunkt der Debatte. Es ist heftig umstritten, ob mittels Genome-Editing erzeugte Pflanzen, die lediglich kleine, schwer nachweisbare Mutationen und keine Fremdgene enthalten, als GVO (gentechnisch veränderte Organismen) im Sinne des Gentechnikrechts gelten sollten oder nicht.[13] Der Europäische Gerichtshof (EuGH) urteilte 2018,[14] dass es sich bei genomeditierten Pflanzen um GVO handele, wodurch die mittels Genome-Editing veränderten Pflanzen bzw. die auf ihnen basierenden Produkte u. a. aufwendige Zulassungsverfahren durchlaufen müssen und zudem kennzeichnungspflichtig sind. GVO sowie Lebensmittel und Futtermittel, die aus GVO bestehen, diese enthalten oder daraus hergestellt werden, müssen nach der EU-Verordnung (EG Nr. 1830/2003) mit dem Zusatz „gentechnisch verändert" gekennzeichnet werden. Von der Kennzeichnungspflicht ausgenommen sind: 1) Produkte, die von Tieren stammen, die mit gentechnisch veränderten Futtermitteln gefüttert wurden, 2) Lebensmittel mit zufälligen oder technisch unvermeidbaren GVO-Spuren (bis max. 0,9 %) und 3) Zusatzstoffe, die mithilfe von gentechnisch veränderten Mikroorganismen hergestellt werden.

Ein GVO im Sinne des Gentechnikgesetzes (GenTG) ist „ein Organismus, mit Ausnahme des Menschen, dessen genetisches Material in einer Weise verändert worden ist,

12 Für Anwendungsbeispiele und einen Überblick über CRISPR-Pflanzen weltweit siehe unter: https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/index.php/genome-editing/crispr-pflanzen-weltweit [21.04.2021]; https://www.transgen.de/aktuell/2723.publikationen-genome-editing-crispr.html [21.04.2021.]; www.pflanzen-forschung-ethik.de [21.04.2021]. Zur Grünen Gentechnologie siehe Clemens, Kap. 7.

13 Zum Themenfeld Grüne Gentechnik und zu neuen Methoden siehe auch Clemens (Kap. 7), van den Daele/Broer (Kap. 21), Dederer (Kap. 22), Renn (Kap. 23) und Hampel et al. (Kap. 24).

14 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 54. Für eine Einordnung des Urteils aus juristischer Sicht siehe Dederer, Kap. 22.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

wie sie unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt" (§ 3 Abs. 3 GenTG). Auch mit Mutageneseverfahren wie Bestrahlung und chemischer Mutagenese behandelte Organismen gelten als GVO, sind jedoch von der strengen Regulierung ausgenommen, da diese Verfahren nach Angaben des Gerichts seit Langem in der Anwendung sind und als sicher gelten.[15] Es gibt demnach eine unterschiedliche Beurteilung und rechtliche Behandlung von Mutageneseverfahren, die mit weitreichenden, kaum kontrollierbaren genetischen Änderungen verbunden sind, einerseits und CRISPR/Cas-Anwendungen ohne nachweisbare Rückstände andererseits. Viele sehen darin einen Widerspruch.

Das Urteil ist daher in der Wissenschaftsgemeinschaft umstritten. Naturwissenschaftliche Gremien protestierten gegen die Entscheidung des EuGH (siehe z. B. die Stellungnahme der Leopoldina et al., 2019; ähnlich Dederer, Kap. 22, sowie Clemens, Kap. 7, und van den Daele/Broer, Kap. 21). Der europäische Gerichtshof urteilte nicht der Sache nach, sondern nach dem Wortlaut der bestehenden EU-Verordnung. Zu einem anderen Urteil könnte er erst kommen, wenn in den zugrundeliegenden Gesetzen und ihren Definitionen der grundsätzlich neue Charakter des Genome-Editing adäquat berücksichtigt würde. Viele verbinden die Forderung nach einer sachgerechteren Urteilsbasis mit der Hoffnung auf eine breitere Akzeptanz der Anwendung der Technologie an Pflanzen (Grüne Gentechnologie) in der Bevölkerung und nicht zuletzt Möglichkeiten der Produktentwicklung und Vermarktung genomeditierter Pflanzen und anderer Organismen in Europa.[16]

Die juristische Debatte findet statt vor dem Hintergrund seit Langem kontrovers geführter Auseinandersetzungen um die Rolle von Gentechnik für die zukünftige Ernährungssicherung der Weltbevölkerung und für die globale Biodiversität. Zu den befürchteten Risiken der Anwendung solcher Verfahren gehören mögliche unbeabsichtigte Off-Target-Effekte,[17] die Ausbreitung von Monokulturen von genetisch veränderten Pflanzen sowie Kontroversen um die kommerzielle Nutzung und den Schutz von einschlägigen Erfindungen durch Patente, die die Freiheit der Wissenschaft und ihre sinnvolle Anwendung versperren könnten. Dies sind vor allem ökologische, ethische und ökonomische Bedenken. Charakteristisch für den Diskurs zur Grünen Gentechno-

15 Vgl. hierzu den Wortlaut des Urteils unter: CURIA Dokumente (https://europa.eu/ [16.07.2021]), insbesondere Abschnitt 30.

16 Zur Wahrnehmung der Gentechnik in Medizin und Landwirtschaft in Deutschland siehe Hampel et al., Kap. 24.

17 Off-Target-Effekte treten allerdings auch bei den klassischen Mutageneseverfahren auf. Sie sind mit den heutigen NGS-Technologien ziemlich zuverlässig. Außerdem lassen sie sich durch Rückkreuzung weitgehend ausschließen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

logie (vor allem im Unterschied zur Roten Gentechnologie, der medizinischen Anwendung am Menschen) ist der Umstand, dass der hypothetisch prognostizierte Nutzen (z. B. Herbizidresistenz, Stresstoleranz, Einsparung von Düngemitteln, Nährstoffanreicherung, der Beitrag zur Welternährung) von Kritiker*innen als nicht realistisch oder nicht hilfreich angesehen und somit anders bewertet wird, als bei (z. T. hypothetischen) Alternativen. Entsprechend fallen die speziellen Risiken der gentechnischen Methoden bei einer Abwägung schwerer ins Gewicht. In der Debatte spielt aber auch die übergreifende Frage eine große Rolle, welche Art von Landwirtschaft grundsätzlich favorisiert wird. Debatten um Grüne Gentechnik werden oft stellvertretend für den Diskurs um zukunftsfähige Leitbilder der Landwirtschaft – weitere Industrialisierung und Monopolisierung vs. biologische und kleinbäuerliche Landwirtschaft – geführt. Ist die Technologie mit dem Biolandbau vereinbar? Kann sie Teil einer nachhaltigen Strategie sein (siehe Renn, Kap. 23)? Welche Bedeutung wird Natürlichkeit beigemessen?[18]

Im Rahmen dieses Kapitels ist es nicht möglich, die lange und vielschichtige Debatte um die Grüne Gentechnologie umfassend zu beschreiben. Pragmatisch beschränken wir uns an dieser Stelle auf die Darstellung der Diskussion, ob genomeditierte Pflanzen tatsächlich als GVO eingestuft werden sollten oder nicht, wobei offenbleibt, ob es vielleicht einer eigenen Kategorie für diese bedarf. Das Argument für die Technologie besagt, dass sie, wenn sorgfältig und kritisch kontrolliert eingesetzt, gerade nicht zu genetischen Veränderungen führt, die im Sinne der vorliegenden Verordnungen nachweisbar niemals spontan auf natürlichem Wege hätten entstehen können. Zu den Gegenargumenten zählt (auf einer anderen Debattenebene), dass „Turbo-Gentechnik" prinzipiell gerade wegen der möglichen, als „rasant" dargestellten Beschleunigungen nicht beschritten werden sollte. Zudem würde sich eine Einführung der neuen Technologie über die verbreitete Ablehnung in der Bevölkerung (zumindest in Europa) hinwegsetzen. Strittig ist dabei, wie auch bei der herkömmlichen Gentechnik, ob eine Kennzeichnungspflicht dem Produkt gelten solle (Produktkennzeichnung) oder ob der Prozess der Herstellung (Prozesskennzeichnung) entscheidend sei (vgl. Jasanoff, 2005). Bei der Produktkennzeichnung ist die zentrale Frage, ob im Produkt selbst noch Bestandteile des gentechnischen Verfahrens nachweisbar sind oder nicht. Bei der Prozesskennzeichnung wäre dies egal, weil es allein auf die Herstellungsweise des Produktes ankommt. Schaut man sich nur das Produkt an, würden bestimmte genomeditierte Pflanzen (zumindest bei punktuellen naturnahen Genveränderungen) nicht unter die Kategorie GVO fallen, da diese i. d. R. nicht oder nur dann nachweisbar sind, wenn man

18 Mit den Vorstellungsbildern und dem Stellenwert von Natürlichkeit in den Debatten zur Grünen Gentechnologie beschäftigen sich u. a. Albrecht et al. (2017) sowie Dürnberger (2019).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

den Prozess der Herstellung kennt.[19] Diese Auffassung führt dazu, dass bspw. in den USA bestimmte genomeditierte Pflanzen ohne besondere Auflagen angebaut und vertrieben werden dürfen. Stellt man jedoch den Prozess der Herstellung genomeditierter Pflanzen in den Vordergrund, wie dies seit den Anfängen des Gentechnikeinsatzes in der Landwirtschaft in Europa, im Gegensatz zur produktzentrierten Regulierung in den USA, gehandhabt worden ist, so bleibt der Einsatz von Gentechnologien auch im Falle kaum nachweisbarer punktueller Veränderungen für die Regulierung relevant. Aus dieser Perspektive liegt eine Kennzeichnung von genomeditierten Organismen als GVO nahe, auch wenn dies in Widerspruch zur Regulierung des sehr viel invasiveren und unberechenbareren Mutageneseverfahrens steht. Es ist aber auch nicht von der Hand zu weisen, dass die Wirkung einer Kennzeichnung als solche auf Einstellungen zur Gentechnik ein Stück weit spekulativ bleibt, aber die Kennzeichnungspflicht jedem und jeder Einzelnen die Möglichkeit lässt, sich für oder gegen den Kauf von genomeditierten Produkten zu entscheiden, wohingegen eine Nichtkennzeichnung eine solche individuelle Wahlmöglichkeit ausschließt. Kritiker*innen des EuGH-Urteils halten dem entgegen, dass sie nun nicht mehr die Wahl hätten, sich für den Kauf und Verkauf genomeditierter Produkte zu entscheiden, weil die Hürden für deren Markteinführung so hoch seien, dass die Vermarktbarkeit von und letztlich womöglich auch die Forschung an genomeditierten Pflanzen in Europa eingeschränkt sei (siehe van den Daele/Broer, Kap. 21; Dederer, Kap. 22).

9.1.4.2 Ethische Aspekte von Keimbahnmodifikationen[20]

Bei der Diskussion um den Einsatz von Genome-Editing am Menschen werden grundsätzlich Anwendungen zur somatischen Gentherapie von Eingriffen in die Keimbahn

19 Eine in der Fachzeitschrift Foods (Chhalliyil et al., 2020) vorgestellte Methode wird von Kritiker*innen des Genome-Editing als Nachweismethode angeführt, jedoch von Befürworter*innen als unzureichend beurteilt. Die Mutationen können mit der Methode nur dann nachgewiesen werden, wenn bekannt ist, welche Mutation wie eingeführt wurde. Eine reine Bestimmung der verwendeten Methode ohne diese Hintergrundinformation ist bislang nicht möglich. Für eine Diskussion der Möglichkeiten und Grenzen des Verfahrens siehe auch unter: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Fachmeldungen/06_gentechnik/2020/2020_09_09_Fa_Nachweismethode-genomeditierte-Pflanzen.html [21.04.2021]. Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) geht davon aus, dass das Verfahren zwar Mutationen gezielt detektieren kann, aber offenbleibt, wie diese entstanden sind. Die in der genannten Studie untersuchten Rapslinien hält das BVL für anders entstanden.

20 Ein Teil der folgenden Überlegungen dieses Unterkapitels basiert auf der Analyse der IAG *Gentechnologiebericht* von 2015, die aktualisiert und ergänzt wurde.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

unterschieden (siehe u. a. Reich et al., 2015). Während Letztere an Keimzellen erfolgen, wodurch die genetische Veränderung auch auf folgende Generationen vererbt wird, zielt die somatische Gentherapie auf Körperzellen und ist somit per Definition nicht vererbbar (siehe Fehse, Kap. 6, zum aktuellen Sachstand). Die somatische Gentherapie findet i. d. R. in geborenen Menschen statt, während bei einer Keimbahnintervention vor allem Embryonen in vitro oder auch Keimzellen verändert werden. Die somatische Gentherapie wird seit den 1970er Jahren entwickelt. Dabei werden verschiedene Ansätze (siehe Fehse, Kap. 6) verfolgt, u. a.: 1) die Behandlung monogener Erbkrankheiten durch Einbringen einer funktionsfähigen Kopie des Gens bzw. in den letzten Jahren durch Korrektur des fehlerhaften Gens per Genome-Editing, 2) die Behandlung von Krebserkrankungen, z. B. durch Einbringen „toxischer" („Suizid"-)Gene, mithilfe tumorzerstörender („onkolytischer") Viren oder durch gezieltes „Scharfmachen" von Immunzellen, 3) der Schutz von Zellen vor gefährlichen Infektionserregern wie z. B. HIV.[21]

Kontroverse um Genome-Editing der menschlichen Keimbahn

In Bezug auf Keimbahninterventionen beim Menschen wird zwischen therapeutischen bzw. präventiven und auf Enhancement, also die Steigerung bestimmter Fähigkeiten oder die Herstellung bestimmter Merkmale, abzielenden Eingriffen unterschieden. Befürworter*innen von therapeutischen bzw. präventiven Keimbahnmodifikationen betonen deren Potenzial, Eltern mit bestimmten genetischen Merkmalen zu einem gesunden, biologisch verwandten Kind zu verhelfen. Sie argumentieren, dass die Vermeidung schwerer Krankheiten aus verschiedenen ethischen Positionen heraus wünschenswert, wenn nicht sogar moralisch geboten, und eine bewusst unterlassene Beseitigung eines schweren Krankheitsrisikos moralisch kaum zu begründen sei (Gyngell et al., 2017). Dabei sollte aber nicht übersehen werden, dass der medizinethische Imperativ des Heilens im Falle von Keimbahnmodifikationen, bei denen keine bereits existierenden Kranken geheilt werden, nicht greift (vgl. Andorno et al., 2020). Der Begriff „Keimbahntherapie" ist ungenau, da er impliziert, dass es eine Entität gibt, die an einer Erkrankung leidet, während Keimzellen und frühe Embryonen weder Leid empfinden können noch sich bei ihnen überhaupt eine Krankheit manifestiert hat. Sie können lediglich bestimmte Gene tragen, die in der Zukunft zu einer Krankheit führen, weshalb Keimbahninterventionen eher in den Bereich der Prävention als den der Therapie fallen (siehe auch EGE, 2021: 28 ff.).

21 Vgl. siehe unter: https://www.drze.de/im-blickpunkt/somatische-gentherapie [22.04.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Allgemein anerkannt, auch seitens Befürworter*innen von Keimbahnmodifikationen, ist, dass das Verfahren noch nicht ausreichend ausgereift ist, um zum jetzigen Zeitpunkt Anwendung zu finden. Embryonen und deren mögliche Nachkommen einem unkalkulierbaren Risiko auszusetzen, verstößt nach verbreiteter Auffassung grundsätzlich gegen das medizinethische Prinzip des Nicht-Schadens. Neben der Sicherheit sind weitere strittige Punkte, die von den einzelnen Diskutant*innen unterschiedlich gewichtet werden, dass für die Entwicklung von Keimbahnmodifikationen die umstrittene „verbrauchende" Embryonenforschung notwendig ist und dass ein Eingriff in die Existenz eines zukünftigen Menschen vorgenommen wird, der in diesen prinzipiell nicht einwilligen kann („Recht auf Selbstbestimmung" bzw. Autonomie); weder in die nicht kalkulierbaren Risiken, noch in die möglicherweise erforderliche lebenslange medizinische (Nach-)Kontrolle und Versorgung (siehe u. a. zur Einwilligung auch Alex/Winkler, Kap. 13). Der Eingriff wird zudem von einigen als Würdeverletzung gewertet. Darunter wird zum einen eine Instrumentalisierung des Embryos verstanden. Das dürfte insbesondere dann der Fall sein, wenn Ziel des Eingriffs nicht die Vermeidung schwerer Krankheit, sondern die Erzeugung von Kindern mit Wunscheigenschaften der Eltern ist („Recht auf eine offene Zukunft") oder gar von Menschen mit bestimmten Fähigkeiten und militärisch oder anderweitig nutzbaren Eigenschaften durch totalitäre Regime. Zum anderen wird eine Würdeverletzung der Menschheit an sich basierend auf einem abstrakten Menschenbild angesprochen. Hierbei wird die (genetische) Identität der menschlichen Spezies als Wert angesehen. Eng verbunden mit diesem Einwand gegen Keimbahnmodifikationen sind Natürlichkeitsargumente, die auf die Natur, genauer die menschliche Natur, als Wert verweisen und daraus eine generelle Unverfügbarkeit der genetischen Ausstattung ableiten. In einer religiös gewendeten Version wird auch von „unerlaubtem Gott spielen" durch „Eingriffe in die Schöpfung" gesprochen. Allerdings wären unter diesen Gesichtspunkten auch potenziell keimbahnschädigende Therapien wie Bestrahlung oder Chemotherapie unzulässig.[22]

Darüber hinaus gibt es Bedenken, dass es durch die Zulassung und den Einsatz von Keimbahnmodifikationen zu einer schiefen Ebene, insbesondere hin zu Eugenik und

22 Auf konzeptuelle und weitere Probleme der Bestimmung und Inwertsetzung von Natur und Natürlichkeit kann hier nicht eingegangen werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Diskriminierung, kommen könnte (sog. Schiefe-Ebene- oder Dammbruchargumente).[23] Es wird die Befürchtung zum Ausdruck gebracht, dass, wenn die Methode erst einmal für medizinische Zwecke etabliert sei, ihr Einsatz für nichtmedizinische Zwecke der Fähigkeitssteigerung (Enhancement) oder der Herstellung von Menschen mit bestimmten Eigenschaften nicht mehr aufgehalten werden könne.[24] Weiter verkompliziert wird die Lage dadurch, dass Unterscheidungen wie Therapie und Enhancement sowie auch grundsätzlich die zwischen Gesundheit und Krankheit unscharf sind, also Übergänge und Graubereiche aufweisen. Im Zusammenhang damit wurde verschiedentlich die Befürchtung geäußert, es könne mit der Etablierung von Keimbahnmodifikationen zu einer „neuen Eugenik" oder einer „Eugenik von unten" kommen (kritisch zum Eugenikbegriff im Kontext des Genome-Editing siehe Ranisch, 2018). Diskutiert wird auch, ob Keimbahninterventionen künftig, wie ihre Befürworter*innen betonen, einen Beitrag zu „reproduktiver Wahlfreiheit" leisten können oder ob sie eher, wie Kritiker*innen entgegenhalten, zu einer Erhöhung gesellschaftlichen Druckes zur Optimierung des eigenen Nachwuchses führen. Bedenken wurden insbesondere dahingehend geäußert, ob es durch eine Implementierung von Keimbahnmodifikationen zu einer weiteren Stigmatisierung von Menschen mit Behinderung kommen könnte und ob sich der gesellschaftlich vorherrschende defizitorientierte Blick auf Behinderung weiter verschärft (GeN, 2019: 6). Zudem wurde die Sorge geäußert, dass es im Falle einer erfolgreichen Entwicklung von Keimbahninterventionen zu einer Verstärkung gesellschaftlicher Ungleichgewichte kommen könnte, bspw. indem ohnehin durch Einkommen und andere Faktoren besser gestellte Eltern ihren Nachwuchs zusätzlich noch genetisch optimieren. Allgemein als wünschenswert betrachtete Eigenschaften wie Intelligenz oder Stärke beruhen jedoch auf sehr komplexen genetischen und anderen biologischen und sozialen Bedingungen, die sich absehbar nicht durch Eingriffe in das Genom nach Wunsch herstellen lassen. Grundsätzlich sind jedoch Fragen der Allokation von Mitteln im Gesundheitswesen und Zugangsmöglichkeiten zu neuen therapeutischen Ansätzen

23 Dammbruchargumente kritisieren nicht (wie z. B. Menschenwürdeargumente) die Anwendung von Keimbahninterventionen an sich als ethisch inakzeptabel, sondern sie sprechen sich gegen eine Zulassung aus, aufgrund von angenommenen und ihrerseits ethisch inakzeptablen (moralisch-rechtlichen oder sozialen) Konsequenzen einer solchen Zulassung. Ihre meist kritisierte Schwachstelle liegt darin, dass manche Formen von Dammbruchargumenten bloße Befürchtungen einer eintretenden Entwicklung vortragen, ohne Belege für die vermutete Entwicklung oder wenigstens deren Plausibilität vorzulegen.

24 Häufig ist auch die Zulassung nur für schwere monogene Erbkrankheiten im Gespräch, wobei die schiefe Ebene dann bereits bei der Zulassung für weniger schwere Krankheiten betreten wäre. Die Beurteilungskriterien und -instanzen, um die Schwere von Krankheiten und Angemessenheit von Keimbahninterventionen zu bestimmen, bleiben meist unklar.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

unabhängig vom Einkommen ganz zentral für eine sozial gerechte Ausgestaltung der klinischen Translation von Genome-Editing bzw. der Implementierung von Gentherapien (zum Kosten- und Gerechtigkeitsproblem im Kontext der somatischen Gentherapie siehe Fehse, Kap. 6).

Gegen die Inkaufnahme der (bislang unkalkulierbaren) Risiken von Keimbahninterventionen wird mit der Existenz von sicheren, bereits langjährig in der Anwendung befindlichen Alternativen wie der Präimplantationsdiagnostik (PID) zur Vermeidung schwerer Erbkrankheiten argumentiert.[25] Es gebe damit grundsätzlich keine medizinische Indikation für eine Keimbahnmodifikation. Bei einer PID werden nach einer künstlichen Befruchtung mehrere Embryonen einem genetischen Test unterzogen und auf Basis des Ergebnisses diejenigen ausgewählt, die ein bestimmtes Merkmal wie etwa die Anlage zu einer schweren Erbkrankheit nicht tragen. Diese werden dann der zukünftigen Mutter in die Gebärmutter übertragen, während die anderen verworfen werden. Die Untersuchung hat nach aktuellem Erkenntnisstand keine schädigenden Auswirkungen auf die übertragenen Embryonen (die über die Risiken der IVF hinausgehen). Die PID ist nicht nur eine Alternative zur Keimbahnmodifikation, sondern auch notwendig mit dieser verbunden: Eingangs könnte eine PID notwendig sein, um diejenigen Embryonen zu identifizieren, die behandelt werden müssen; und eine zweite PID muss nach der erfolgten Genomeditierung und vor der Einpflanzung des Embryos in die Gebärmutter überprüfen, ob die Behandlung erfolgreich war. Da man sowieso eine PID durchführt, könnte man, so das Argument, zur Vermeidung der meisten schweren Erbkrankheiten auch gleich auf eine Keimbahnmodifikation verzichten und die durch die PID identifizierten Embryonen ohne Krankheitsrisiko verwenden. Dagegen wird eingewandt, dass es doch besser sei, Embryonen zu heilen als sie zu verwerfen[26] oder bewusst Entwicklungsstörungen des Embryos, die nur durch eine Keimbahnmodifikation verhinderbar wären, in Kauf zu nehmen. Denn es gibt äußerst seltene Konstellationen, in denen Eltern keine nicht betroffenen Embryonen zur Verfügung haben.[27] Gerade angesichts der Seltenheit dieser Fälle wird allerdings die Verhältnismäßigkeit der Risiken einer Keimbahnmodifikation infrage gestellt (EGE, 2021: 35).

25 Die PID ist in Deutschland seit 2014 zur Vermeidung schwerer Erbkrankheiten erlaubt, setzt aber die Zustimmung einer Ethikkommission des eigenen Bundeslands voraus, die jeweils den Einzelfall abwägt. Hierbei kann es je nach Bundesland zu unterschiedlichen Abwägungsentscheidungen kommen.

26 Allerdings werden nach dem Stand der Technik auch beim Keimbahn-Editing Embryonen per PID verworfen, bei denen der Eingriff nicht erfolgreich war.

27 Etwa, wenn beide Eltern in beiden Genkopien die Anlagen für eine rezessive Erbkrankheit tragen (sie also reinerbig/homozygot in Bezug auf dieses Merkmal sind) oder wenn ein/e Partner*in in beiden Genkopien die Anlage für eine dominante Erbkrankheit trägt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Außer Acht gelassen wird in den Debatten mitunter, dass es mit Adoption oder Pflegeelternschaft in den meisten Ländern für die Erfüllung eines Kinderwunsches auch soziale Alternativen zum biologisch verwandten Nachwuchs gibt. Grundsätzlich kann hinterfragt werden, warum der genetischen Verwandtschaft eine solch große Bedeutung beigemessen wird wie gegenwärtig in westlichen Gesellschaften und darüber hinaus. Eine kritische Untersuchung der Entstehung und Formung entsprechender Bedürfnisse und der gesellschaftlichen Angebote zu ihrer Befriedigung in Auseinandersetzung mit gesellschaftlichen Machtverhältnissen, Ideologien und Normalitätsstandards wäre hier aufschlussreich.[28] Kritiker*innen weisen zudem auf die Gefahr einer verstärkten Kommodifizierung, also eines Zur-Ware-Werdens des menschlichen Körpers im Zuge der Entwicklung und Anwendung der Technik hin.

Wie umgehen mit den technischen Möglichkeiten? Handlungsempfehlungen zum Genome-Editing am Menschen

Die Handlungsempfehlungen der IAG von 2015 (Reich et al.) in Bezug auf die medizinische Nutzung von Genome-Editing sind im Prinzip immer noch aktuell: Die ethische Vertretbarkeit des Genome-Editing zu medizinischen Zwecken hänge vom Ziel und Kontext ab, es solle keine pauschale Verurteilung der Technologie geben. Die Erforschung der Methoden wird seitens der Verfasser der Stellungnahme grundsätzlich unterstützt, für Keimbahnmodifikationen fordern sie aber ein Moratorium, d. h. einen zeitlich befristeten Verzicht auf den Einsatz, um währenddessen die offenen ethischen, rechtlichen und auch biologischen Fragen zu klären. Ein Moratorium für Keimbahneingriffe wurde in den letzten Jahren mehrfach gefordert, auch von namhaften Forscher*innen in *Science* (Baltimore et al., 2015) und *Nature* (Lander et al., 2019), darunter die Nobelpreisträgerinnen Jennifer Doudna und Emmanunelle Charpentier, sowie von Ethikgremien wie dem Deutschen Ethikrat.[29] Neben dem Wissenszugewinn wurde argumentiert, dass es der Gesellschaft Zeit für eine politische Auseinandersetzung und Willensbildung darüber verschaffe, ob, zu welchen Zwecken und in welchem Rahmen

28 Zum Desiderat gesellschaftskritischer Forschungsansätze in diesen Zusammenhängen vgl. Lettow (2011: 93 f.).

29 Dem Deutschen Ethikrat zufolge sind Keimbahnmodifikationen zur Vermeidung erblicher Erkrankungen in Zukunft grundsätzlich zulässig, sofern verschiedene Bedingungen und Kriterien erfüllt sind. Alle anderen Anwendungen erforderten auch zukünftig eine Einzelfallprüfung. Da der Deutsche Ethikrat die Bedingungen für eine hinreichend sichere und wirksame Anwendung noch längst nicht für erfüllt hält, fordert auch er „ein internationales Moratorium für die klinische Anwendung von Keimbahnmodifikationen beim Menschen und empfiehlt dem Deutschen Bundestag und der Bundesregierung, auf eine verbindliche internationale Vereinbarung, vorzugsweise unter der Ägide der Vereinten Nationen, hinzuwirken“ (Deutscher Ethikrat, 2019: 232).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

das Erbgut künftiger Generationen mittels Keimbahnmodifikationen verändert werden dürfe. Schließlich gehe es dabei nicht zuletzt um grundsätzliche Fragen des Menschenbildes und der Generationenverhältnisse, wie u. a. Christiane Woopen betonte.[30]

Die internationale Diskussion hat sich seitdem jedoch wesentlich verschoben: Wurde ursprünglich darüber diskutiert, ob Keimbahnmodifikationen bei schweren Krankheiten grundsätzlich erlaubt oder verboten sein sollten, wobei die Veränderung der menschlichen Keimbahn aufgrund der unabsehbaren und möglicherweise irreversiblen Folgen für künftige Generationen lange als Tabu galt und in der Oviedo-Konvention des Europarates (Council of Europe, 1997/1999) sowie vielen Ländern verboten ist, werden gegenwärtig zunehmend Bedingungen diskutiert, die erfüllt sein müssen, damit ein Eingriff als gerechtfertigt gelten kann. Entsprechend hat sich auch der Schwerpunkt der ethischen Debatte von anfänglichen prinzipiellen Einwänden gegen Keimbahninterventionen (auch im Forschungskontext) wie Menschenwürde-, Natürlichkeits- und Dammbruchargumenten verlagert hin zu Sicherheitsargumenten im Reproduktionskontext. Bereits in seiner Ad-hoc-Empfehlung von 2017 stellte der Deutsche Ethikrat fest, dass es eine absolute Schutzwürdigkeit der Keimbahn nicht gebe.[31] Genome-Editing an menschlichen Keimzellen nicht weiter zu erforschen, fordern nur noch wenige Organisationen (bspw. das Genethische Netzwerk; GeN, 2019). Als neuer Konsens erscheint hingegen vielen Wissenschaftsorganisationen und Ethikräten nicht nur die Erforschung, sondern auch die Anwendung von Keimbahnmodifikationen unter bestimmten Bedingungen akzeptabel. Als Kriterien nennen entsprechende Stellungnahmen häufig allen voran die technische Sicherheit und Wirksamkeit, die medizinische Notwendigkeit bzw. Alternativlosigkeit, einen großen erwartbaren Nutzen, die aufgeklärte Einwilligung der Eltern, einen gesellschaftlichen Konsens bzgl. der Wünschbarkeit, Formen und Grenzen des Einsatzes sowie einen angemessenen rechtlichen Rahmen.[32] Allerdings bleibt unklar, wie genau diese Ansprüche eingelöst und bspw. die technische Sicherheit oder der Nutzen bestimmt werden können und wer darüber auf Basis welcher Kriterien entscheiden sollte. Mit den wissenschaftlichen Fragen, die für die (auf wissenschaftlich-technische Risiken bezogene) Vertretbarkeit einer Keim-

30 Siehe unter: https://www.sciencemediacenter.de/alle-angebote/research-in-context/details/news/globales-moratorium-fuer-keimbahneingriffe-mittels-genome-editing/ [21.04.2021]. Zur Technikfolgenabschätzung von CRISPR in der Keimbahn siehe auch Hardt (2019).

31 Siehe unter: https://www.ethikrat.org/publikationen/publikationsdetail/?tx_wwt3shop_detail%5Bproduct%5D=19&tx_wwt3shop_detail%5Baction%5D=index&tx_wwt3shop_detail%5Bcontroller%5D=Products&cHash=e197afc2a9431bdc3602d100e226cbc9 [23.08.2021].

32 Die Keimbahnmodifikation wird international u. a. in folgenden Stellungnahmen diskutiert: Nuffield Council on Bioethics (2018); Deutscher Ethikrat (2019); GeN (2019); TA-Swiss (2019); NASEM (2020); WHO (2020); EGE (2021).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

bahnmodifikation mittels CRISPR/Cas geklärt werden müssen, sowie mit Möglichkeiten einer sicheren klinischen Translation, haben sich die Wissenschaftsakademien in ihrer gemeinsamen Stellungnahme ausführlich beschäftigt (NASEM, 2020). Zwar lässt sich durch die von NASEM empfohlenen Methoden wie Tierversuche und Forschungen am menschlichen Embryo sowie den Rekurs auf den Kenntnisstand zu künstlicher Befruchtung und somatischer Gentherapie Wissen und ein besseres Verständnis von möglichen Auswirkungen von Genome-Editing in der Keimbahn gewinnen, jedoch bleibt es bei der vorklinischen Evidenz – das Stufenmodell, das bei klinischen Versuchen zur Überprüfung neuer Medikamente und Impfstoffe üblich ist, lässt sich hier nicht anwenden. Übliche Schritte und Sicherheitsvorkehrungen bei Medikamentenstudien sind also nur in Grenzen auf Keimbahnmodifikationen übertragbar. Deshalb wird auch davon gesprochen, dass es sich notwendigerweise bei den ersten Anwendungen zu reproduktiven Zwecken um Menschenversuche handele.

Gefordert wird aber auch, den Blick nicht auf wissenschaftlich-technische Sicherheitsfragen zu verengen, sondern dezidiert die ethischen und gesellschaftlichen Dimensionen einer Keimbahnmodifikation in den Blick zu nehmen.[33] Für die ethische Beurteilung von Keimbahnmodifikationen mittels CRISPR/Cas bringen die verschiedenen Stellungnahmen unterschiedliche ethische Prinzipien ins Spiel. So plädiert der britische Nuffield Council on Bioethics (2018) für eine Orientierung an den Prinzipien des Wohlergehens der künftigen Person sowie der Solidarität und sozialen Gerechtigkeit, wobei er durchaus auch den Einsatz von Keimbahnmodifikationen für Enhancement und andere Zwecke für vertretbar hält, solange die genannten Prinzipien und bestimmte Sicherheitsvorkehrungen gewahrt seien. Der Deutsche Ethikrat hingegen diskutiert eine Vielzahl an ethischen Prinzipien: Menschenwürde, Lebens- und Integritätsschutz, Freiheit, Natürlichkeit, Schädigungsvermeidung und Wohltätigkeit, Gerechtigkeit,

33 Siehe die Gemeinsame Erklärung des Comité Consultatif National d'Éthique, des Deutschen Ethikrates und des Nuffield Council on Bioethics unter: https://www.ethikrat.org/publikationen/publikationsdetail/?tx_wwt3shop_detail%5Bproduct%5D=128&tx_wwt3shop_detail%5Baction%5D=index&tx_wwt3shop_detail%5Bcontroller%5D=Products&cHash=bb50455bee82c95fbbaa191557da2b5a [23.08.2021] sowie EGE, 2021: 20: „The ‚safe enough' narrative purports that it is enough for a given level of safety to be reached in order for a technology to be rolled out unhindered, and limits reflections on ethics and governance to considerations about safety". Zu Deutsch: Das Narrativ ‚sicher genug' behauptet, dass es ausreicht, ein bestimmtes Sicherheitsniveau zu erreichen, damit eine Technologie ungehindert eingeführt werden kann, und beschränkt die Reflexionen über Ethik und Governance auf Überlegungen zur Sicherheit.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Solidarität sowie Verantwortung. Es wird zudem ein Entscheidungsbaum vorgeschlagen, der diese Komplexität durch sechs aufeinander folgende Fragen ergänzt.[34]

Internationale Regulierungen wurden auch zum Einsatz von Genome-Editing in anderen Kontexten gefordert, bspw. dem der Do-it-yourself-Biologie (vgl. EGE, 2021), woran verschiedene Gremien wie das der WHO arbeiten. Fast allen Stellungnahmen und Empfehlungen gemeinsam sind Forderungen nach neuen Formen und Institutionen gesamtgesellschaftlicher Auseinandersetzung aufgrund der umfassenden Einsatzmöglichkeiten des Genome-Editing sowie der langfristigen und kaum abschätzbaren Auswirkungen insbesondere der reproduktiven Anwendung zur Veränderung der menschlichen Keimbahn. Studien zur Wahrnehmung von Keimbahnmodifikationen in der Bevölkerung spiegeln jedoch eine gewisse Ambiguität in ihrer Bewertung wider, je nachdem, ob die Befragung die medizinische Wirkung oder die mit der Anwendung verbundenen Risiken in den Vordergrund stellt (vgl. Hampel et al., Kap. 24). Auch vor dem Hintergrund dessen, stellt sich die Frage, wie die von vielen Seiten geforderte Einbeziehung der gesamten Gesellschaft(en weltweit) angemessen gestaltet sein kann (siehe hierzu Spotlight Leßmöllmann, Kap. 14 sowie Rosemann et al., 2020). Besonders prominent war der Vorschlag zur Einrichtung eines verschiedenste gesellschaftliche Gruppen einbeziehenden Global Observatory (Jasanoff/Hurlbut, 2018), was weithin als wichtiger und unterstützenswerter Vorstoß anerkannt worden ist (siehe EGE, 2021; Hucho, Kap. 2).

Der Fall He Jiankui: die chinesischen Zwillingsmädchen

Ausgelöst wurde die Veröffentlichung der neueren Stellungnahmen zu Keimbahnmodifikationen mittels Genome-Editing durch deren erste Anwendung im Reproduktionskontext durch Jiankui He in China, die im November 2018 bekannt wurde und zu einem weltweiten Aufschrei führte. Es bestand Konsens innerhalb der Wissenschaftsgemeinschaft, dass es sich bei dem Eingriff um Menschenversuche gehandelt habe, die zum damaligen (und auch zum heutigen) Zeitpunkt zu früh und unverantwortlich gewesen seien. Der Umstand, dass ein solcher Eingriff im Reproduktionskontext vorgenommen worden war, führte die Diskussion bei aller Verurteilung allerdings dazu, dass aus-

34 „Der Entscheidungsbaum stellt sechs zentrale Fragen, die nach Auffassung des Deutschen Ethikrates auf einem möglichen Weg zu einer Praxis von Keimbahneingriffen am Menschen zu beantworten sind: >> Frage 1: Ist die menschliche Keimbahn unantastbar? >> Frage 2: Darf/soll man das Ziel, in die Keimbahn einzugreifen, verfolgen? >> Frage 3: Darf/soll verbrauchende Forschung an menschlichen Embryonen in vitro durchgeführt werden? >> Frage 4: Darf/soll man auf Ergebnisse der verbrauchenden Embryonenforschung Dritter zurückgreifen, auch wenn man solche Forschung selbst ablehnt? >> Frage 5: Darf/soll man zur klinischen Forschung übergehen? >> Frage 6: Darf/soll man Keimbahneingriffe zur Vermeidung monogener Krankheitsanlagen (6.1), zur Reduzierung von Krankheitsrisiken (6.2) oder zu Enhancement-Zwecken (6.3) durchführen“ (Deutscher Ethikrat, 2019: 45).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

buchstabiert wurde, welche Kriterien denn erfüllt sein müssten, damit ein derartiger Eingriff als gerechtfertigt gelten könne (siehe oben). Der Biophysiker Jiankui He von der Southern University of Science and Technology in Shenzhen (China) veröffentlichte seine Ergebnisse nicht in einer angesehenen internationalen Fachzeitschrift mit einem wissenschaftlichen Begutachtungsverfahren zur Überprüfung und Transparenz der Ergebnisse, sondern gab die Versuche zunächst gegenüber einer Nachrichtenagentur und auf YouTube bekannt.[35] So war zunächst unklar, was genau er gemacht hatte und ob es nur ein Gerücht sei. Er hatte aber tatsächlich erstmalig die Technologie an durch IVF gezeugten Embryonen eingesetzt, die anschließend auf die Mutter übertragen wurden und sich bis zur Geburt weiterentwickelten. Es handelt sich um Zwillingsmädchen mit den Decknamen Lulu und Nana. Ziel des Eingriffs war die Veränderung eines Gens für einen Rezeptor (CCR5) im Immunsystem, der bekannter Weise bei einer Virusexposition einen weitgehenden Schutz vor einer HIV-Infektion verleiht.[36] Der Vater der Mädchen war HIV-positiv, womit der Einsatz von CRISPR/Cas vonseiten der involvierten Forscher*innen gerechtfertigt wurde. Allerdings kann eine direkte Übertragung des HI-Virus vom Vater auf die Kinder während der Schwangerschaft effektiv ausgeschlossen werden; selbst wenn der Vater die Mutter infizieren würde, könnten die Embryonen/Föten noch sehr gut geschützt werden. Auch im späteren Leben wäre eine Ansteckung vom Vater auf die Kinder bei entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen ohne weiteres verhinderbar. Daher bestand für das Editing keine medizinische Notwendigkeit. Die Aufklärung der Eltern hierüber war mangelhaft. Kurz darauf wurde auch die Geburt eines dritten von Jiankui He genetisch veränderten Kindes bestätigt (vermutlich im Sommer 2019).

Von verschiedener Seite wurde He vorgeworfen, dass seine Daten zeigten, dass es ihm nicht gelungen sei, die natürlich vorkommende, HIV-Resistenz vermittelnde CCR5Δ32 Mutation (Liu, 1996) zu reproduzieren.[37] Allerdings muss man fairerweise feststellen, dass er das weder intendiert noch behauptet hatte. Stattdessen ging es ihm um eine effiziente Zerstörung (Knockout) des CCR5-Leserahmens, ähnlich wie das in Studien zur somatischen Gentherapie versucht wird.[38] In einer Reihe von Studien zur somatischen Gentherapie konnte gezeigt werden, dass dieser Ansatz prinzipiell erlaubt,

35 Siehe unter: https://www.youtube.com/watch?v=th0vnOmFltc [21.04.2021]. Mit dem späteren Versuch einer Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift scheiterte He, allerdings wurde sein Manuskript geleakt (Siehe unter: https://topic.echemi.com/a/he-jiankuis-manuscript-was-exposed-revealing-the-unknown-secret-of-gene-editor-baby_5e5495f2d515cd75583c03e3.html [16.08.2021]).

36 Zur Biologie der Versuche siehe Kronberg (2019) und Regalado (2019).

37 Der Schutz vor HIV ist nicht komplett, da es neben dem häufigeren CCR5-tropen Virus auch eine Virusvariante („CXCR4-trop") gibt, die einen anderen Chemokinrezeptor (CXCR4) als HIV-Korezeptor benutzt.

38 Vgl. Fehse/Abramowski-Mock (2021).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

genetisch modifizierte Zellen vor HIV zu schützen (z. B. Tebas et al., 2014). Auch wenn daher davon auszugehen ist, dass das komplette Fehlen der CCR5 Expression (bei einem der beiden geborenen Mädchen) einen weitgehenden Schutz vor HIV vermittelt, lassen sich mögliche Nebenwirkungen der Manipulation nicht vorhersagen. Dies betrifft u. a. mögliche Off-Target-Effekte, auch wenn die von He vorgelegten Daten keine Off-Target-Aktivität zeigen. Beide Mädchen weisen unterschiedliche Veränderungen in den beiden CCR5-Allelen auf, bei einem der beiden ist nur eines der beiden Allele modifiziert worden (Regalado, 2019), sodass nur ein eingeschränkter Schutz zu erwarten ist. Menschen, die eine homozygote CCR5Δ32 Mutation tragen, sind, wie gesagt, weitgehend vor HIV geschützt und trotz des fehlenden Gens gesund. Allerdings zeigen sie eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber bestimmten Infektionserregern, wie z. B. dem West-Nil-Virus (Glass, 2005). Insgesamt lässt sich konstatieren, dass der von He verfolgte Ansatz aus medizinischer Sicht keinerlei Sinn ergibt – das Ziel bestand darin, dass bereits minimale und durch geeignete Prävention weitgehend ausschließbare Risiko einer HIV-Infektion (die zudem heute gut behandelbar ist) weiter zu verringern. Dafür wurden konkrete (erhöhtes Infektionsrisiko gegenüber anderen Erregern) wie auch eine Reihe unbekannter Risiken (Off-Target-, epigenetische Effekte) in Kauf genommen.

Jiankui Hes Forschung wurde nach der Bekanntgabe sofort gestoppt. Im Januar 2019 stellte eine staatliche Untersuchungskommission fest, dass sich der Forscher des Betrugs und des wissenschaftlichen Fehlverhaltens schuldig gemacht habe. Er wurde darauf von der Southern University of Science and Technology suspendiert. Ende 2019 verurteilte ein chinesisches Gericht Jiankui He zu drei Jahren Haft und einer Geldstrafe in Höhe von 3 Mio. Yuan (380.000 €). Zwei beteiligte Kollegen erhielten geringere Strafen. Es war zunächst unklar, ob He das chinesische Gesetz gebrochen hatte. Da es in China zu diesem Zeitpunkt kein Verbot von Keimbahnmodifikationen gab, wurden die Forscher aufgrund anderer Gesetzesübertretungen, wie der Umgehung der Genehmigung durch eine Ethikkommission und der Gefährdung der Sicherheit von Patient*innen, verurteilt. In der Urteilsbegründung wurde von illegalen medizinischen Eingriffen gesprochen und eine fehlende ärztliche Qualifikation des Forschungsteams bemängelt. Der Vorfall wurde als absichtlicher Verstoß gegen nationale Vorschriften für wissenschaftliche Forschung gewertet. In der Öffentlichkeit wurde He als verrückter Einzelkämpfer dargestellt, doch es gibt Hinweise darauf, dass ein ganzes Netzwerk von Mitwissenden auch in anderen Ländern seine Versuche nicht verhindert hat (Cohen, 2019).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

9.2 Einzelzellanalyse[39]

9.2.1 Einführung und Anwendungspotenziale

Einzelzellanalysen sind ein schnell wachsender Forschungsbereich mit einem breiten Anwendungsspektrum und großem Potenzial für die Biologie in ihrer ganzen Bandbreite, von der Zellbiologie und Entwicklungsbiologie über Physiologie und Pathologie bis hin zu Taxonomie und Ökologie (Walter/Gasparoni, 2019: 19). Auch für die Medizin sind ihre Erkenntnisse unmittelbar relevant (Aschenbrenner et al., 2019).

Der erwachsene Mensch besteht aus einer unvorstellbar großen Zahl unterschiedlicher Zellen (insgesamt ca. 38 Bio., bislang eingeteilt in mehr als 200 verschiedene Zelltypen), deren Zustand und Funktionen sich im Verlauf des Lebens ändern. Auch Alterungsprozesse und Krankheiten haben oft Ursachen und Auswirkungen auf zellulärer Ebene. Die moderne Einzelzellanalytik erlaubt erstmals die Analyse nicht nur verschiedener Zellpopulationen, Gewebe oder anderer Zellgemische wie bisher, sondern tatsächlich einzelner Zellen. Statt Durchschnittswerten ermöglichen diese Einzelzelldaten tiefe Einblicke in die molekulare Funktionsweise der untersuchten Zellen. Ihre Ergebnisse bergen neue Möglichkeiten nicht nur für die Grundlagenforschung in den Lebenswissenschaften, sondern auch für die Biotechnologie, Pharmaforschung und die medizinische Praxis. So können Zellen von Patient*innen untersucht und mit Zellen gesunder Proband*innen verglichen werden, um individuelle Krankheitshintergründe zu erforschen. Es kann auch getestet werden, wie bestimmte Zellen im Körper auf Medikamente ansprechen. Damit ermöglicht die Einzelzellanalyse einen wichtigen Schritt hin zu einer personalisierten Medizin.

Zu den neuen Möglichkeiten haben technologische Entwicklungen wie das Next-Generation-Sequencing (siehe Mundlos, Kap. 4) beigetragen, die so umfunktioniert

39 Die folgenden Ausführungen basieren auf der Stellungnahme „Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin“ (Walter/Schickl, 2019), insbesondere den Kernaussagen der IAG *Gentechnologiebericht* (Walter et al., 2019), die lediglich aktualisiert wurden. Sie fassen den Inhalt der Stellungnahme zusammen und aktualisieren den Sachstand da, wo sich seit 2019 Neuerungen ergeben haben. Das Thema kann hier nur angerissen und in seiner Bedeutung für die Forschung eingeordnet werden. Für eine umfassende Darstellung des Themas sei auf die Stellungnahme von 2019 verwiesen. Die Abschnitte zur Technik und zur Ethik wurden fast wortgleich übernommen, da sie noch den aktuellen Sachstand darstellen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

wurden, dass damit etwa auch Genexpressionsprofile[40] erfasst werden können. Die Interpretation von Einzelzelldaten kann neben der Genomebene („genomics") daher inzwischen auch auf ganz anderen Ebenen erfolgen, die mit sogenannten Omics-Technologien erforscht werden.[41] Dies ist wichtig, weil die Sequenz von Genomen in den Zellen erst interpretiert und über Moleküle, die die Zellfunktion steuern, wie unterschiedliche RNAs und Proteine, in Zellfunktionen übersetzt werden muss (siehe Mundlos, Kap. 4). Zu den Omics-Technologien gehören etwa die Analyse der Gesamtheit der RNA-Transkripte („transcriptomics"), der Proteine („proteomics"), der Stoffwechselprodukte („metabolomics"), der Lipide („lipidomics") und der epigenetischen Zustände („epigenomics"). Mithilfe dieser Technologien können komplexe Vorgänge in der Zelle untersucht werden. Schwierigkeiten bereitet jedoch derzeit noch, die dabei anfallenden verschiedenen Arten von Daten miteinander in Beziehung zu setzen (siehe unten).

Die moderne automatisierte Einzelzellanalytik im Hochdurchsatzverfahren erlaubt die gleichzeitige Analyse mehrerer Mio. Zellen. Dadurch können auch sehr komplexe Prozesse analysiert werden, wie etwa die Entwicklung von Organen.[42] Ergänzt durch bildgebende und spezielle PCR-Verfahren ist es dabei auch möglich, die räumliche Zuordnung einzelner Zellen im Organ oder Gewebe mit zu erfassen.[43] Durch Einzelzellanalysen können zelluläre Veränderungen bei chronischen Erkrankungen sowie die Auswirkungen genetischer Erkrankungen auf einzelne Zelltypen systematisch erfasst und analysiert werden. „Die zelluläre Heterogenität innerhalb von Geweben war immer ein großes Hindernis im Verständnis und in der Behandlung von Krankheiten wie Krebs, chronisch entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Infektionen oder neurodegenerativen Erkrankungen" (Aschenbrenner et al., 2019: 38). Auch die Untersuchung individueller, patientenspezifischer Tumore für eine personalisierte,

40 Genexpressionsprofile zeigen die Aktivität von Genen über die Untersuchung der gebildeten mRNA-Transkripte. Diese Daten können ergänzt werden durch hochauflösende Mikroskopieverfahren wie RNA-FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung von RNA) bzw. sogenannte „in situ" PCR-Verfahren (Stichwort „spatial transcriptomics") in Gewebeschnitten, d. h. Proben, in denen die Zellen noch räumlich angeordnet sind und nicht vereinzelt. Beide Verfahren geben zusätzliche Aufschlüsse über die räumliche Verteilung der Genexpression zellspezifischer „Markierungs"-Gene, d. h. sie ermöglichen die räumliche Zuordnung von Zellen entsprechend bestimmter Signaturen und können dann mit Einzelzelldaten zusammengebracht werden.

41 „Omics" ist ein Neologismus, der unterschiedliche Forschungsfelder der Lebenswissenschaften beschreibt, bei denen der Fokus der Studien auf dem gesamten zellulären Gehalt an den untersuchten Molekülen liegt (zu den Molekülgruppen siehe Text).

42 Zur Nutzung der Methode für die Untersuchung von Entwicklungsübergängen bei verschiedenen Organismen siehe Junker et al. (2019).

43 Vgl. Fußnote 40.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

auf das Individuum bezogene, Medizin rückt in den Bereich des Möglichen.[44] Ebenfalls durch die Einzelzellanalytik verändert wird die Erforschung von Organoiden, also von aus Stammzellen in vitro entwickelten Zellverbänden, die in Form, Zelltypzusammensetzung und Funktion bestimmte Eigenschaften und Funktionsweisen von Organen nachbilden (siehe Bartfeld et al., 2020; Stroulios et al., 2021; Taupitz, Kap. 15). Auch für die Erforschung des Immunsystems, etwa im Zusammenhang mit neuartigen CAR-T-Zell-Therapien[45] gegen Krebs (siehe Fehse, Kap. 6), können Einzelzelldaten genutzt werden (Castellanos-Rueda et al., 2021).

Die Einzelzellanalytik lässt sich aber nicht nur bei Menschen und Tieren, sondern auch bei Mikroorganismen und Pflanzen anwenden. So werden bei Bakterien etwa Pathogenitäts- oder metabolische Unterschiede einzelner Zellen in einer Bakterienkolonie untersucht oder die Zusammensetzung von Mikroorganismen in gemischten Kulturen oder Biofilmen (Franklin et al., 2015; Chen et al., 2017). Bei Pflanzen ist die Vereinzelung von Zellen wegen der festen Zellwände von Pflanzenzellen schwieriger (Müller-Röber, 2019). Untersucht werden hier z. B. die Reaktion von Zellen auf einen Angriff von Pathogenen und Mechanismen der Resistenz gegen Krankheitserreger. Außerdem werden Einflüsse von Umweltbedingungen auf zelluläre Prozesse analysiert. Neu gewonnene Erkenntnisse könnten dabei zur gezielteren Züchtung und Verbesserung von Eigenschaften von Nutzpflanzen führen (für weiterführende Literatur siehe Müller-Röber, 2019).

Einzelzellanalysen benötigen umfassende Spezialkenntnisse und stellen hohe Anforderungen an die technische Ausstattung der Labore. Benötigt wird eine Standardisierung auf experimenteller Ebene und auf der Ebene der Dateninterpretation (Walter/Gasparoni, 2019: 13).[46] Daher wurden internationale Konsortien wie der Human Cell Atlas (HCA)[47] und LifeTime[48] gegründet sowie Datenbanken für verschiedene Organis-

44 Siehe hierzu Aschenbrenner et al. (2019). Einzelzellanalysen verändern grundlegend unser Verständnis von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen. Erste Anwendungen befinden sich am Übergang zu klinischen Studien. Als Beispiel für eine praktische Anwendung in der Krebsmedizin siehe etwa den Übersichtsartikel von Xu et al. (2021) über die Nutzung von Einzelzellanalysen in der Diagnostik zirkulierender Tumorzellen sowie Binder et al. (2021) für die Erforschung von Melanomen in experimentellen und klinischen Settings.

45 CAR steht für Chimeric Antigen Receptor. Es handelt sich bei der CAR-T-Zellmethode um eine Krebsimmuntherapie, bei der patienteneigene T-Zellen (bestimmte Immunzellen) gentechnisch so verändert werden, dass sie synthetische antigenspezifische Rezeptoren enthalten, mit denen sie Krebszellen spezifisch erkennen und danach abtöten können. Für mehr Informationen siehe Siegmund-Schultze (2019) sowie Fehse (Kap. 6).

46 Zur Verbindung und Analyse verschiedener Arten von Einzelzelldaten siehe Stuart/Satija (2019).

47 Siehe unter: https://www.humancellatlas.org/ [22.03.2021].

48 Siehe unter: https://lifetime-initiative.eu [22.03.2021]. Siehe auch Junker et al. (2019).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

men angelegt, von denen zellspezifische Einzelzelldaten abgerufen werden können.[49] In Deutschland wurde 2018 das vom BMBF geförderte Netzwerk Single Cell Omics Germany (SCOG)[50] gegründet, um die zahlreichen Forscher*innen miteinander zu vernetzen, die in Deutschland bereits an vielen spezialisierten Zentren mit Einzelzellanalysen arbeiten. Diese haben neben der experimentellen Infrastruktur in der Regel auch Methoden zur Datenerfassung, Datenspeicherung und Dateninterpretation erarbeitet. 2018 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) vier neue DNA-Sequenzierzentren mit neuester Infrastruktur ausgestattet,[51] die im Hochdurchsatz Daten auch für Einzelzellanalysen erzeugen können. Die darauffolgende bioinformatische Datenanalyse und -interpretation ist für Biologie und Medizin von zentraler Bedeutung. Es werden komplexere bioinformatisch-methodische Verfahren der Datenerfassung, der Qualitätskontrolle und der Datennutzung benötigt (siehe hierzu auch Aliee et al., 2019). In der Einzelzellanalytik werden multidimensionale Datensätze erzeugt, die einer einzelnen Referenz(-Person) zuzuordnen sind und gleichzeitig getrennt (Zelltyp) verglichen werden müssen. Diese Komplexität der Datenstruktur bedarf neuer Datenbank-Konzepte, die es zu entwickeln gilt. Zur effizienten Verarbeitung und Nutzung von großen Datenmengen werden auch zunehmend Methoden der künstlichen Intelligenz (KI) und des maschinellen Lernens (z. B. sog. Deep-Learning-Methoden) genutzt werden (Aliee et al., 2019; Scherer et al., 2021). Eine Herausforderung ist die Einbeziehung von klinischen und experimentellen Meta-Daten und die nachfolgende Übersetzung komplexer Einzelzelldaten in klinisch nutzbare Aussagen. Weil sich die Einzelzellanalytik so schnell entwickelt, müssen technische Voraussetzungen schnell etabliert werden und der Fortbildung im Umgang mit den Daten und den Technologien ein breiter Raum eingeräumt werden.

Neben den hohen Anforderungen an die Datenverarbeitung bleibt insbesondere die Vorbereitung und Verarbeitung von Einzelzellsuspensionen aus komplexen Geweben eine große Herausforderung. Die Gewinnbarkeit von RNA, DNA, Lipiden oder Proteinen in ausreichender Menge und Qualität ist sehr verschieden und die Verfahren dazu sind unterschiedlich sensitiv. Die auf RNA und DNA aufbauenden NGS Verfahren sind dabei technisch deutlich fortgeschrittener. Die Isolierung von Einzelzellen ist wie oben erwähnt bei bestimmten Organismen (z. B. Pflanzen) aber auch bei einigen menschlichen Geweben (wie dem Gehirn) besonders schwierig (siehe Walter/Gasparoni, 2019: 18). Teilweise umgeht man daher die Problematik der Zell-Vereinzelung, indem man nicht Zel-

49 Siehe unter: https://www.singlecell.de/index.php/resources/databases [22.03.2021].

50 Siehe unter: https://singlecell.de [22.03.2021].

51 Siehe unter: https://www.dfg.de/service/presse/Pressemitteilungen/2018/pressemitteilung_nr_06/ [22.03.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

len sondern Zellkerne aus Geweben vereinzelt (Krishnaswami et al., 2016; Narayanan et al., 2020). Aus diesen lässt sich RNA und DNA gewinnen. In den meisten nachfolgenden Präparations-Verfahren werden dann Mikrofluidiksysteme eingesetzt, die eine Automatisierung und hohe Skalierung der experimentellen Arbeiten (Zellzahlen) erlauben (Fung et al., 2020).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass moderne Einzelzellanalysen auf neu ausgerichteten technologischen Ansätzen beruhen, die sich mit einer rasenden Geschwindigkeit ausbreiten und bereits in vielen Laboren Anwendung finden. Einzelzelldaten sind extrem informationsreich und eröffnen komplexe neue biologische Einsichten im Bereich der quantitativen und qualitativen Biologie und Biomedizin. Die einzelzellbasierte Diagnostik wird in absehbarer Zukunft Einzug in die klinische Anwendung halten. Die Technologieentwicklung in der Einzelzellanalytik ist immer noch nicht abgeschlossen und einige Bereiche (Zell-Isolation, NGS Verfahren) erleben immer noch eine extrem schnelle technologische Transformation (Aldridge/Teichman, 2020). Datentechnisch stellt die Einzelzellanalytik erheblich höhere Ansprüche an den Umgang, die Vernetzung und die Interpretation von Daten und dies wird die interdisziplinäre Vernetzung in den Lebenswissenschaften befördern.

9.2.2 Ethische Aspekte

Aufgrund der potenziell breiten Einsatzmöglichkeiten der Einzelzellanalytik sollten ihr Einsatz und Nutzen ebenso erforscht und öffentlich diskutiert werden wie die Unschärfen und Grenzen der neuen Technologie. Die Einzelzellanalyse berührt einige ethische Fragen, die bereits aus den Debatten um andere Biotechnologien bekannt und von großer gesellschaftlicher Bedeutung sind, insbesondere der Umgang mit sensiblen medizinischen Daten (siehe auch Fangerau et al., 2019). Daher ist es wichtig, bestehende Regeln zum verantwortungsvollen Umgang mit Datensicherheit und Datensouveränität im Lichte der neuen Möglichkeiten zu prüfen und, falls nötig, zu überarbeiten. Eine kritische Auseinandersetzung mit den Daten sollte auch innerhalb der Forschung gestärkt werden, um Fehlinterpretationen und Fehleinschätzungen zu vermeiden.

Die Zusammenführung und gemeinsame Analyse von genetischen und Einzelzelldaten wird neue Interpretationsmöglichkeiten bieten und neue Dimensionen der individuellen Bestimmtheit im Sinne einer Vorhersagbarkeit eröffnen, also etwa zur Vorhersage von Krankheitsverläufen oder individuellen Krankheitsrisiken. Die Kenntnis von individualisierten Einzelzelldaten erweitert unsere Möglichkeiten, die individuelle Ausprägung der genetischen Basis zu verstehen. Der Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp könnte in einem Maße erkennbar werden, der Vorhersagen des Phä-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

notyps anhand zellulärer Merkmale erlaubt. Dann könnten etwa anhand einer Biopsie noch genauere Vorhersagen über zukünftige Erkrankungen oder Krankheitsverläufe als bisher möglich werden. Dies würde gegenüber herkömmlichen Gentests einen enormen Erkenntniszuwachs bedeuten.

Derartige Möglichkeiten müssen im Hinblick auf ihre ethischen und gesamtgesellschaftlichen Implikationen diskutiert werden. Besonders wichtig ist es, die Datensouveränität von möglichen Proband*innen sowie Patient*innen zu bewahren. Dafür gilt es insbesondere, Befunde verständlich zu kommunizieren, sodass sie von den Betroffenen verstanden und in ihrer Bedeutung eingeschätzt werden können. Welcher Umfang neuer Erkenntnisse bezüglich Genfunktionen und deren zellulärer Ausprägung sich hieraus ergeben wird, ist jedoch noch unklar.

9.3 Literaturverzeichnis

Albrecht, S. et al. (2017): „Green" genetic engineering and genome editing. Towards a reorientation of science communication. In: TATuP – Zeitschrift für Technikfolgenabschätzung in Theorie und Praxis 26(3): 64–69. DOI: 10.14512/tatup.26.3.64.

Aldridge, S./Teichmann, S. A. (2020): Single cell transcriptomics comes of age. In: Nat Commun. 11(1): 4307. DOI: 10.1038/s41467-020-18158-5.

Aliee, H. et al. (2019): Analyse von Einzelzellgenomik – Daten mit Methoden des maschinellen Lernens. In: Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin: 48–54.

Alphey, L. (2016): Can CRISPR-Cas9 gene drives curb malaria? In: Nat Biotechnol 34: 149–150. DOI: 10.1038/nbt.3473.

Andorno, R. et al. (2020): Geneva statement on heritable human genome editing: The need for course correction. In: Trends Biotechnol. 38(4): 351–354. DOI: 10.1016/j.tibtech.2019.12.022.

Aschenbrenner, A. et al. (2019): Einzelzell-Omics in der Biomedizin gestern, heute und morgen. In: Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin: 38–45.

Baltimore, D. et al. (2015): A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. In: Science 348(6230): 36–38.

Bartfeld, S. et al. (Hrsg.) (2020): Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden.

Berliner Zeitung (2018): Genmanipulation in China: Forscher greifen mit Gen-Schere ins Erbgut ein – Zwillingsbabys sind gegen HIV immun. 26.11.2018. Unter: https://www.berliner-zeitung.de/zukunft-technologie/genmanipulation-in-china-forscher-greifen-mit-gen-schere-ins-erbgut-ein-zwillingsbabys-sind-gegen-hiv-immun-li.23553 [20.04.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Binder, H. et al. (2021): Melanoma single-cell biology in experimental and clinical settings. In: Journal of Clinical Medicine. 10(3): 506. DOI: 10.3390/jcm10030506.
Broad Institute (2021): CRISPR timeline. Unter: https://www.broadinstitute.org/what-broad/areas-focus/project-spotlight/crispr-timeline [22.04.2021].

Castellanos-Rueda, R. et al. (2021): Leveraging single-cell sequencing for chimeric antigen receptor T cell therapies. In: Trends Biotechnol, Online-Publikation 05.04.2021. DOI: 10.1016/j.tibtech.2021.03.005.
Chen, Z. et. al. (2017): Tools for genomic and transcriptomic analysis of microbes at single-cell level. In: Front Microbiol. 8: 1831. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01831.
Chhalliyil, P. et al. (2020): A real-time quantitative PCR method specific for detection and quantification of the first commercialized genome-edited plant. In: Foods. 9: 1245.
Cohen, J. (2019): The untold story of the „circle of trust" behind the world's first gene-edited babies. In: Science, Online-Publikation 01.08.2019. DOI: 10.1126/science. aay9400.
Council of Europe (1997/1999): The Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine („Oviedo Convention"). Unter: https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list [27.08.21].

Deutscher Ethikrat (2019): Eingriffe in die menschliche Keimbahn. Stellungnahme. Deutscher Ethikrat, Berlin. Unter: https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/stellungnahme-eingriffe-in-die-menschliche-keimbahn.pdf [22.04.2021].
Dürnberger, C. (2019): Natur als Widerspruch. Die Mensch-Natur-Beziehung in der Kontroverse um die Grüne Gentechnik. TTN-Studien 8. Nomos, Baden-Baden.
Doudna, J. A./Charpentier, E. (2014): The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. In: Science 346(6213): 1077. DOI: 10.1126/science.1258096.

EGE = European Group on Ethics in Science and New Technologies (2021): EGE opinion on the ethics of genome editing. Publications Office of the European Union, Luxemburg. DOI: 10.2777/659034.

Fachstelle Gentechnik und Umwelt (2018): CRISPR/Cas (Technik). Unter: https://fachstelle-gentechnik-umwelt.de/wp-content/uploads/CRISPR_Technik.pdf [22.04.2021].
Fangerau, H. et al. (2019): Einzelzellanalysen und Überlegungen zur Ethik. In: Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin: 60–64.
Fehse, B./Abramowiski-Mock, U. (2021): Anwendung des Genome Editing in der somatischen Gentherapie. Eine Einführung. Springer-Verlag: Berlin.
Franklin, M. J. et al (2015): New technologies for studying biofilms. In: Microbiol Spectr. 3(4). DOI: 10.1128/microbiolspec.MB-0016-2014.
Fung, C. W. et al. (2020): Microfluidic single-cell analysis – Toward integration and total on-chip analysis. In: Biomicrofluidics. 14(2): 021502. DOI: 10.1063/1.5131795.

Garneau, J. E. et al. (2010): The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. In: Nature 468: 67–71. DOI: 10.1038/nature09523.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Gasiunas, G. et al. (2012): Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria. In: Proc Natl Acad Sci 109(39): E2579–E2586. DOI: 10.1073/pnas.1208507109.

GeN = Genethisches Netzwerk (2019): Präzise Technik? Kritik an Genome-Editing. Stellungnahme. Unter: https://gen-ethisches-netzwerk.de/gen/positionspapier_genome_editing [21.04.2021].

GenTG = Gentechnikgesetz (1990): Gentechnikgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 16. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2066), mit der Änderung durch Artikel 95 der Verordnung vom 19. Juni 2020 (BGBl. I S. 1328). In: Bundesgesetzblatt: 1080–1095. Unter: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl190s1080.pdf#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl190s1080.pdf%27%5D__1619021607418 [22.04.2021].

Glass, W. G. et al. (2005): Chemokine receptor CCR5 promotes leukocyte trafficking to the brain and survival in West Nile virus infection. In: J Exp Med. 202(8): 1087–1098. DOI: 10.1084/jem.20042530.

Gyngell, C. et al. (2017): The ethics of germline gene editing. In: Journal of Applied Philosophy 34(4). DOI: 10.1111/japp.12249.

Hardt, A. (2019): Technikfolgenabschätzung des CRISPR/Cas-Systems. Über die Anwendung in der menschlichen Keimbahn. 1. Auflage. De Gruyter, Berlin/Boston.

Hsu, P. D. et al. (2014): Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. In: Cell 157(6): 1262–1278. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.010.

Ishino, Y. et al. (1987): Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. In: J Bacteriol. 169(12): 5429–5433. DOI: 10.1128/jb.169.12.5429-5433.1987.

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht (2019): Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zur Einzelzellanalytik. In: Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin: 77–82.

Jasanoff, S. (2005): Designs on nature. Science and democracy in Europe and the United States. Princeton University Press, Princeton.

Jasanoff, S./Hurlbut, B. (2018): A global observatory for gene editing. In: Nature 555: 435–437. DOI: 10.1038/d41586-018-03270-w.

Jinek, M. et al. (2012): A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. In: Science 337(6096): 816–821. DOI: 10.1126/science.1225829.

Junker, P. et al. (2019): Einzelzellgenomik verändert die Entwicklungsbiologie. In: Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin: 23–37.

Krishnaswami, S. R. et al. (2016): Using single nuclei for RNA-seq to capture the transcriptome of postmortem neurons. In: Nat Protoc. 11(3): 499–524. DOI: 10.1038/nprot.2016.015.

Kronberg, I. (2019): Genschere Crispr-Cas9 in den Schlagzeilen: Genetik. In: Biologie in unserer Zeit 49(3): 169–170. DOI: 10.1002/biuz.201970308.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Lander, E. S. (2016): The heroes of CRISPR. In: Cell. 164(1–2): 18–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.041.
Lander, E. S. et al. (2019): Adopt a moratorium on heritable genome-editing. In: Nature 567(7747): 165–168. DOI: 10.1038/d41586-019-00726-5.
Ledford, H. (2017): Five big mysteries about CRISPR's origins. In: Nature 541(7637): 280–282. DOI: 10.1038/541280a.
Ledford, H. (2019): Super-precise new CRISPR tool could tackle a plethora of genetic diseases. In: Nature 574: 464–465. DOI: 10.1038/d41586-019-03164-5.
Leopoldina = Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e.V (2015): Chancen und Grenzen des Genome-Editing. Unter: https://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_3Akad_Stellungnahme_Genome_Editing.pdf [21.04.2021].
Leopoldina et al. (2019): Wege zu einer wissenschaftlich begründeten, differenzierten Regulierung genomeditierter Pflanzen in der EU. Stellungnahme = Towards a scientifically justified, differentiated regulation of genome edited plants in the EU. Halle (Saale)/Bonn/Mainz.
Lettow, S. (2011): Biophilosophien. Wissenschaft, Technologie und Geschlecht im philosophischen Diskurs der Gegenwart. Campus, Frankfurt am Main/New York.
Liang, P. et al. (2015): CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. In: Protein & Cell 6: 363–372. DOI: 10.1007/s13238-015-0153-5.
Liu, R. et al. (1996): Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell. 86(3): 367–377.

Makarova, K. S. et al. (2006): A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. In: Biology Direct 1: 7.
Mojica, F. J. et al. (2000): Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. In: Mol Microbiol. 36(1): 244–246. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.01838.x.
Müller-Röber, B. (Hrsg.) (2015): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, 32. Nomos, Baden-Baden.
Müller-Röber, B. (2019): Einzelzell-Transkriptomanalyse in Pflanzen. In: Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin: 55–59.

Narayanan, A. et al. (2020): Nuclei isolation from fresh frozen brain tumors for single-nucleus RNA-seq and ATAC-seq. In: J Vis Exp. (162). DOI: 10.3791/61542.
NASEM = National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, and the Royal Society (2020): Heritable human genome-editing. The National Academies Press, Washington. DOI: 10.17226/25665.
Nuffield Council on Bioethics (2018): Genome-editing and human reproduction. Social and ethical issues. Nuffield Council on Bioethics, London.
Nunez, J. K. et al. (2021): Genome-wide programmable transcriptional memory by CRISPR-based epigenome editing. In: Cell 184(9): 2503–2519.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.025.

O'Keefe, M. et al. (2015): „Editing" genes: A case study about how language matters in bioethics. In: Am J Bioeth. 15(12): 3–10. DOI: 10.1080/15265161.2015.1103804.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Osterheider, A. et al. (2019): Problemfelder und Indikatoren zum Thema Einzelzellanalyse. In: Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin: 66–76.

Ranisch, R. (2018): CRISPR-Eugenik? Kritische Anmerkungen zur historischen Bezugnahme in der gegenwärtigen Verhandlung der Genom-Editierung. In: Ranisch, R. et al. (Hg.): Genome Editing – Quo vadis? Ethische Fragen zur CRISPR/Cas-Technik. Königshausen & Neumann, Würzburg: 27–52.

Regalado, A. (2019): China's CRISPR babies: Read exclusive excerpts from the unseen original research. MIT Technology Review, Online-Publikation 03.12.2019. Unter: https://www.technologyreview.com/2019/12/03/131752/chinas-crispr-babies-read-exclusive-excerpts-he-jiankui-paper/ [17.08.2021].

Reich, J. et al. (Hrsg.) (2015): Genomchirurgie beim Menschen – zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Eine Analyse der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin.

Rosemann, A. et al. (2019): Heritable genome editing in a global context: National and international policy challenges Hastings Center Report 49(3): 30–42. DOI: 10.1002/hast.1006.

Scherer, M. et al. (2021): Machine learning for deciphering cell heterogeneity and gene regulation. In: Nature Computational Science 1: 183–191, Online-Publikation 15.03.2021. DOI: 10.1038/s43588-021-00038-7.

Siegmund-Schultze, N. (2019): CAR-T-Zellen. Hoffnung und Hype. und Neue Strategie in der Onkologie. CAR-T-Zellen erreichen die klinische Praxis. In: Deutsches Ärzteblatt 116(49).

Stroulios, G et al. (2021): Culture methods to study apical-specific interactions using intestinal organoid models. In: J Vis Exp. 169. DOI: 10.3791/62330.

Stuart, T./Satija, R. (2019): Integrative single-cell analysis. In: Nat Rev Genet. 20(5): 257–272. DOI: 10.1038/s41576-019-0093-7.

TA-Swiss (2019): Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung. In TA-SWISS Publikationsreihe TA 70/2019. Vdf, Zürich.

Tebas, P. et al. (2014): Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. In: N Engl J Med 370(10): 901–910.

Walter, J./Gasparoni, N. (2019): Einleitung. In: Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.) (2019): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin: 10–20.

Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.) (2019): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin.

Walter, J. et al. (2019): Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zur Einzelzellanalytik. In: Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin: 77–83.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

WHO = World Health Organisation (2020): A DRAFT governance framework for human genome editing. Unter: https://www.who.int/ethics/topics/human-genome-editing/Governance-framework-for-HGE-Jan2020.pdf?ua=1 [22.04.2021].

Xu, M. et al. (2021): Design and clinical application of an integrated microfluidic device for circulating tumor cells isolation and single-cell analysis. In: Micromachines. 12(1): 49. DOI: 10.3390/mi12010049.

Zeit (2008): Der letzte Tabubruch der Gentechnik? 26.11.2018. Unter: https://www.zeit.de/wissen/2018-11/crispr-china-geburt-zwillinge-erbanlage-genveraenderung-hiv-resistenz [20.04.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Alma Kolleck und Arnold Sauter

10. Spotlight: Gene Drives – neuer Impuls für die Gentechnikkontroverse?

10.1 Ausgangspunkt: Wirkprinzip und Stand der Entwicklung von Gene Drives

Gene Drives (wörtlich übersetzt: Genantriebe) beschreiben eine vergleichsweise neue Technologie, mit der durch Erhöhung der Vererbungswahrscheinlichkeit zumindest in der Theorie ganze Populationen von sich sexuell fortpflanzenden Tieren und Pflanzen in wenigen Generationenfolgen verändert werden können. Die Idee eines Gene Drives lässt sich bis in die 1940er Jahre zu Alexander Sergeevich Serebrovskys Ansatz einer modifizierten Vererbung zur Kontrolle von Insekten wie Stubenfliegen oder Kornkäfern zurückverfolgen. Zwar können Gene Drives auch mit anderen Methoden der Genomeditierung erzeugt werden, doch nahm die Forschung zu Gene Drives erst mit der Entdeckung des CRISPR/Cas-Verfahrens im Jahr 2012 Fahrt auf, da dieses flexiblere Veränderungen des Erbguts ermöglicht als bisherige Ansätze (siehe Fehse, Kap. 6, und Fehse et al., Kap. 9).

Gene Drives zielen darauf, die Vererbungsrate eines genetischen Elementes (bspw. einer bestimmten Genvariante) gegenüber der zu erwartenden mendelschen Vererbung (von 50 %)[1] auf bis zu annähernd 100 % zu erhöhen. Teilweise wird der Begriff „Gene Drive" auch für das dieser Veränderung zu Grunde liegende „Objekt", also das genetische überdurchschnittlich häufig vererbte Element, oder als Bezeichnung für die angestrebte „Intention", nämlich die genetische Veränderung einer Population, ver-

1 Die von Gregor Mendel 1866 beschriebenen Vererbungsregeln beziehen sich auf Merkmale, die ausschließlich von *einem* Gen bestimmt werden. Bei sexueller Fortpflanzung erhält ein neu entstehender Organismus von beiden Elternteilen jeweils eine Kopie (ein Allel) des entsprechenden Gens. Da die Eltern jeweils auch über zwei Allele dieses Gens verfügen, entspricht die Wahrscheinlichkeit, dass die Nachkommen eines dieser beiden Allele erben, 50 %.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

wendet (Alphey et al., 2020). Voraussetzungen für die Entwicklung eines Gene Drives sind sexuelle Fortpflanzung sowie schnelle Generationenfolgen (NASEM, 2016: 50).

Gene Drives bieten potenziell die Möglichkeit, durch Freisetzung weniger, mit einem Gene Drive ausgestatteter Individuen ganze Populationen zu verändern. Damit sind Gene Drives in den Augen ihrer Entwickler/-innen und Befürworter/-innen eine „Technologie, die dazu beitragen kann, einige der hartnäckigsten Probleme der Welt im Bereich von öffentlicher Gesundheit, Naturschutz und Ernährungssicherheit zu lösen" (Alphey et al., 2020: o. S.; in ähnlicher Form: Warmbrod et al., 2020: 9).[2] Von kritischen Stimmen werden Gene Drives hingegen als eine „ernste und neuartige Bedrohung ohnegleichen für die Biodiversität und die Umwelt" (Riss et al., 2020: 1) beschrieben.[3]

Vor dem Hintergrund dieser gegensätzlichen Einschätzungen, welche Potenziale und Risiken mit Gene Drives einhergehen, möchten wir die wissenschaftliche und zivilgesellschaftliche Debatte zu Gene Drives vergleichen mit bisherigen Diskussionen zu Gentechnologien (zur Kontroverse um die Grüne Gentechnik siehe van den Daele, Kap. 21; Dederer, Kap. 22; Renn, Kap. 23 sowie Hampel et al., Kap. 24). Dabei gehen wir von der Ausgangsthese aus, dass sich in der Diskussion um Gene Drives zwar viele (alt) bekannte Muster finden, aber bestimmte Spezifika von Gene Drives sowohl für die Risiko- als auch für die damit verbundene Regulierungsdebatte in gewissem Maße ein Novum darstellen.

Inwieweit Gene Drives die in sie gesetzten Hoffnungen und Befürchtungen tatsächlich erfüllen (können), ist weitgehend offen. So beschränken sich praktisch erprobte Gene-Drive-Anwendungen bislang ganz überwiegend auf Insekten und Versuche fanden bisher ausschließlich im Labor statt.[4] Bei einer Reihe von Experimenten zeigte sich eine (unterschiedlich starke) Resistenzbildung gegen Gene Drives, wodurch die beabsichtigte bevorzugte Vererbung des jeweiligen Elements eingeschränkt wurde (Callaway, 2017). Die meisten bislang in der Entwicklung befindlichen Gene Drives werden als „Suppression Gene Drives" bezeichnet, durch die eine Population (bspw. mittels Erzeugung ausschließlich männlicher Nachkommen) vernichtet bzw. minimiert werden soll (NASEM, 2016: 16). Neben den supprimierenden Gene Drives existiert die zweite große

2 Eigene Übersetzung von Alphey et al.; im Original: „a technology that may help solve some of the world's most intractable problems in public health, conservation, and food security".

3 Eigene Übersetzung von Riss et al.; im Original: „The environmental release of Gene Drive Organisms poses serious and novel threats to biodiversity and the environment at an unprecedented scale and depth".

4 Unsere Ausführungen fußen zum Teil auf drei bislang unveröffentlichten Gutachten des Max-Planck-Instituts für Evolutionsbiologie (Reeves et al., 2020) sowie des Büros für Umweltethik (Eser, 2020), die im Auftrag des Deutschen Bundestages für das Projekt zu „Gene Drives – Technologien zur Verbreitung genetischer Veränderungen in Populationen" des TAB erstellt wurden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Gruppe der „Modification Gene Drives“, die nicht auf eine Vernichtung, sondern auf eine Veränderung bestimmter Populationen zielen.[5] Allerdings gibt es bisher nur wenige im Labor getestete Modification Gene Drives, da sie hinsichtlich ihrer technischen Entwicklung weit weniger ausgereift sind als bestehende Suppression Gene Drives (CSS et al., 2019: 74 ff.).

10.2 Bekannte Debattenmuster: Übersteigerte Erwartungen und Befürchtungen

Obwohl das Anwendungsspektrum und erst recht der zukünftige mögliche Nutzen von Gene Drives weitgehend spekulativ sind und sich die Technologie noch in einer frühen Phase der Entwicklung befindet, hat sich bereits eine rege Debatte entfaltet, die stark polarisiert verläuft und altbekannte Konfliktlinien im Themenfeld der Gentechnik fortführt.

In der Diskussion um den anvisierten Einsatz von Gene Drives gegen Mückenarten, die Malaria übertragen können, zeigt sich die Polarisierung besonders deutlich. So befürchtet etwa Kevin Esvelt, einer der ersten und bekanntesten Entwickler von Gene Drives, dass mögliche externe Verzögerungen bei der Entwicklung von Gene Drives im Kampf gegen Malaria zu „Millionen von vermeidbaren Toten“ führen könnten (Esvelt, 2018: 5). Ein umgekehrtes Bild zeichnen Kritiker/-innen, die darauf hinweisen, dass Bewohner/-innen von Malariagebieten durch den beständigen Kontakt mit dem Erreger eine gewisse Immunität entwickeln. Würden Mückenpopulationen durch Gene Drives temporär reduziert, träfe der Malariaerreger nach der Entwicklung von Resistenzen auf Seiten der Vektoren auf eine weitgehend ungeschützte Bevölkerung. Dies wäre potenziell ein „katastrophaler Rückschlag“, der viele Menschen das Leben kosten würde (CSS et al., 2019: 102).

An diesem Beispiel zeigt sich zweierlei: Zum einen nennen sowohl die Befürworter/-innen als auch die Gegner/-innen stichhaltige Argumente, aber es findet kein direkter Dialog untereinander statt – und es scheint, als sei dieser auch nicht gewollt. So lud bspw. die Heinrich-Böll-Stiftung zu einer öffentlichen Fachveranstaltung zu „Gene Drives – Protecting People and Nature through Genetic Extermination?“ im Herbst

5 Solche Veränderungen können beispielsweise darauf zielen, Tierarten wie Mücken genetisch so zu verändern, dass sie bestimmte Krankheiten (wie Malaria) nicht länger übertragen können.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

2020 ausschließlich kritische Expert/-innen ein.[6] Dies ist selbstverständlich legitim, offenbart jedoch, dass diese noch junge Technologie bereits auf stark verhärtete Fronten trifft, die mehr übereinander als miteinander reden. Dies belegt auch der Bericht der Johns-Hopkins-Universität zu Gene Drives, bei dessen Erarbeitung 24 Experteninterviews mit Forschenden und Stakeholdern geführt wurden. Von insgesamt 13 angefragten Gene-Drive-Gegner/-innen fand keine/r sich zum Interview bereit, sodass eine kritische Perspektive weitgehend fehlte (Warmbrod et al., 2020: 16).

Das Beispiel macht zum anderen deutlich, wie stark sich beide Seiten im Bereich der Vermutungen und Hypothesen bewegen. So sind alle bislang entwickelten Gene-Drive-Verfahren ausschließlich im Labor getestet worden, und ihre Auswirkungen in Wildpopulationen (etwa zum zu erwartenden Überlebens- und Fortpflanzungserfolg sowie zur Bildung von Resistenzen gegen den Gene Drive) lassen sich bislang lediglich modellieren. Ob sich tatsächlich „Millionen von Toten" vermeiden lassen, ist daher bislang völlig offen. Vielmehr zeigen bisherige Erfolge in der lokalen Ausrottung von Malaria, dass praktisch nie ein einzelnes Mittel oder Verfahren ursächlich war, sondern eigentlich immer ein Zusammenwirken von medizinischen, sozialen und politischen Anstrengungen zum Erfolg geführt hat (Frischknecht, 2019: 27 f.). Umgekehrt basieren viele der zum Teil sehr weitreichenden Worst-Case-Szenarien von Kritiker/-innen, etwa zur Unkontrollierbarkeit der Ausbreitung von Gene Drives auch über Artgrenzen hinweg (siehe z. B. IFOAM Organics International et al., 2018), nicht auf gesichertem Wissen, sondern weitgehend auf Vermutungen oder Spekulation. Sowohl Gegner/-innen als auch Befürworter/-innen von Gene Drives neigen dazu, die zu erwartenden Funktions- und Wirkungsweisen von Gene Drives zu überhöhen, um Aufmerksamkeit für die eigenen politischen Forderungen oder die (Förderung der eigenen) Forschung zu generieren.

10.3 Der darunter liegende Konflikt: Technologiefixierung versus Problemlösungsorientierung

Die Überhöhung der potenziellen Wirkmächtigkeit erinnert stark an die moralisch (und sprachbildlich) aufgeladene, wohltätige Anwendung der traditionellen Gentechnik, den gentechnisch optimierten „Goldenen Reis" zur Bekämpfung von Vitamin-A- und Eisenmangel in Entwicklungsländern (Sauter/Hüsing, 2005: 87 ff.) und verweist

6 Die Veranstaltungsankündigung der Heinrich-Böll-Stiftung findet sich hier: https://calendar.boell.de/el/node/141829 [29.01.2021], eine Zusammenfassung der Beiträge hier: https://www.stopgenedrives.eu/en/online-discussion-gene-drives-protecting-people-and-nature-through-genetic-extermination/ [29.01.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

auf eine zweite Kontinuität, die die Diskussion um Gene Drives mit vorhergehenden Debatten verbindet: Der Fokus liegt auf der Technologie, ihrer Anwendung und ihren möglichen Folgen, aber nicht bzw. kaum auf den durch sie möglicherweise zu bewältigenden Herausforderungen und Problemen (z.B. durch invasive Arten auf Inseln oder durch Malaria in Subsahara-Afrika). Dadurch kommen alternative Herangehensweisen zur Problemlösung in der öffentlichen Diskussion meist viel zu kurz und es bleibt unklar, welches Chancen-Risiken-Verhältnis die neue Technologie im Vergleich zu alternativen Ansätzen bietet (Sauter, 2006). Dies mag auch damit zu tun haben, dass sowohl auf Seiten der Gegner/-innen als auch auf Seiten der Entwickler/-innen die jeweilige Expertise v. a. im Bereich der Gentechnologie liegt und nicht so sehr hinsichtlich der (Komplexität der) zu lösenden Probleme und bislang verfolgter oder alternativ in Entwicklung befindlicher Strategien.[7]

Beispielhaft dafür ist die Diskussion über invasive Nagetiere wie Ratten und Mäuse insbesondere auf Inseln, die als eine der zentralen Ursachen für das Artensterben unter anderem von Vögeln, Wirbellosen und Pflanzen gelten (Leitschuh et al., 2018: 122). Ein internationales Konsortium namens GBIRd (Genetic Biocontrol of Invasive Rodents) bemüht sich um die gentechnische Bekämpfung invasiver Nagetiere unter anderem mittels Gene Drives. Die weitaus größeren Schäden auf Inseln werden durch invasive Ratten im Vergleich zu Mäusen verursacht (Courchamp et al., 2003: 354 f.), aber erste Versuche zeigen, dass sich die Gene-Drive-Entwicklung für Ratten deutlich komplexer gestaltet. Folglich richten sich erste Forschungsvorhaben auf die Hausmaus, Mus musculus:

> Das GBIRd-Konsortium sieht Mus musculus als den logischen Ausgangspunkt an, um ein genbasiertes Instrument zur Vernichtung invasiver Wirbeltiere zu entwickeln, zu testen sowie seine Wirksamkeit nachzuweisen. Mäuse sind eine Modellwirbeltierart für die Genforschung, sie haben eine schnelle Generationenfolge, sind klein, einfach zu halten und sind überall auf der Welt invasiv, so auch auf zahlreichen Inseln (Campbell et al., 2019: 7).[8]

7 Eine differenzierte Einordnung von (gen)technologischen Einzeloptionen in die aus einer Problemanalyse abgeleitete Strategienvielfalt zur Behebung von Mikronährstoffdefiziten findet sich bei Dusseldorp/Sauter (2011: 106 ff.).

8 Eigene Übersetzung von Campbell et al., im Original: „GBIRd partnership considers Mus musculus the logical starting point for developing, exploring, and providing proof-of-concept for a genetics-based invasive vertebrate eradication tool. They are the model vertebrate species for genetics, possess a short generation-time, are small, husbandry is straight-forward, and they are invasive around the world including on many islands".

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Das Zitat verdeutlicht, dass die Auswahl des „Zielorganismus“ nicht problem-, sondern technologieorientiert erfolgt: Mäuse sind zwar weniger schädlich als andere invasive Tierarten, aber für sie scheint die Entwicklung eines Suppression Gene Drives realistischer und deshalb werden sie priorisiert. Dass Suppression Gene Drives (sofern entwickelt) das Problem invasiver Nagetiere tatsächlich wirksam und im Sinne des Artenschutzes lösen könnten, wird zugleich von anderer Seite in Frage gestellt: So errechnen Backus/Gross (2016: 7) einen Zeitraum von fünf Jahren von der Aussetzung erster Gene-Drive-Mäuse bis zur kompletten Ausrottung der Population – eventuell zu lange bei einem akuten Mäusebefall, zumal mit Giftködern ein erprobtes, wenn auch nicht unproblematisches Mittel zur Verfügung steht. Zudem müsste die Population zu Beginn um etwa ein Zehntel anwachsen (durch die zusätzlich ausgesetzten Gene-Drive-Mäuse), was ebenfalls eher von Nachteil für das zu lösende Problem sein dürfte. Insofern gilt auch für die Gene-Drive-Diskussion analog zu vorherigen Debatten um gentechnische Innovationen:

> Eine problemorientierte Perspektive einzunehmen, also (ergebnisoffen) zu fragen, welche (landwirtschaftlichen, umweltrelevanten, gesellschaftlichen) Probleme es eigentlich gibt und welche Technik oder andere Herangehensweise diese am besten lösen könnte – ein solches Vorgehen ist, verglichen mit technikzentrierten Debatten, aufwendig und eher unattraktiv (Sauter, 2006).

10.4 Neue Aspekte in der Diskussion um Gene Drives: Größere Brisanz von Risikomanagement und -governance

Mit der Polarisierung der Debatte in der Logik eines Freund-Feind-Schemas sowie der Technologiezentrierung weist die Gene-Drive-Debatte zwei Gemeinsamkeiten mit bisherigen gentechnologischen Diskursen auf. Gleichwohl zeigen sich, ausgehend von bestimmten Spezifika von Gene Drives, sowohl in der Risiko- als auch in der damit verbundenen Regulierungsdebatte in gewissem Maße auch neue Aspekte. Gene Drives zielen auf eine Anwendung in Wildpopulationen, außerhalb von menschlich kontrollierten oder kultivierten Ökosystemen. Damit bilden sie einen fundamentalen, inhärenten Gegensatz zu bisherigen Gentechnikanwendungen in der Landwirtschaft, bei denen seit jeher die Verhinderung einer Ausbreitung in umliegende Naturräume die zentrale und kaum umstrittene Aufgabe des Risikomanagements war (Sauter/Meyer, 2000). Noch stärker – und nicht begrenzt auf Personen oder Institutionen mit einer gentechnikkritischen oder zumindest -skeptischen Haltung – als bei bisherigen Debatten

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

um Gentechnik richten sich deshalb zentrale Bedenken auf Umwelt- und Naturschutzrisiken, insbesondere auf die potenziell irreparable Schädigung von Ökosystemen. An diese Bedenken knüpfen auch aktuelle repräsentative Befragungen der europäischen Bevölkerung an, in denen in acht verschiedenen Staaten zwischen zwei Drittel und vier Fünftel aller Befragten der Aussage zustimmten, dass Gene-Drive-Organismen so lange nicht freigesetzt werden sollten, bis ihre Unschädlichkeit unter anderem für die Biodiversität nachgewiesen sei (DNR et al., 2021).

Auch die Entwickler von Gene Drives haben diese Bedenken als zentral erkannt und setzen deshalb beträchtliche Energien in die Entwicklung von „genetischen Rückholsystemen" („Reversal Drives") bzw. von sich selbst abschwächenden Gene Drives („Threshold" und „Daisy-Chain-Drives"; Warmbrod et al., 2020). Die Nutzung solcher biologischen Einhegungs- bzw. Containmentmaßnahmen (in Form der Beeinflussung der Reproduktionseigenschaften) war bislang v. a. bei gentechnisch veränderten Pflanzen zur Produktion von Arzneimittelinhaltsstoffen, sog. „Plant Made Pharmaceuticals" (PMP), die anders als Lebens- oder Futtermittelpflanzen prinzipiell als mit einem gewissen Risiko behaftet angesehen werden, in Erwägung gezogen bzw. verfolgt worden (Sauter/Hüsing, 2005: 196 ff.). Dabei war und ist zu bedenken, dass biologische Systeme aufgrund ihrer Offenheit, Variabilität und Veränderungsfähigkeit de facto nie eine hundertprozentige „Sicherheit" bieten können. Daher wurde auch hinsichtlich eines vollständigen Containments von PMP gefolgert, dass ein solches nur in Kombination mit physikalischen Maßnahmen, also letztlich in einem geschlossenen System, gewährleistet werden kann (Sauter/Hüsing, 2005: 220, unter Verweis auf Pohl/Arndt, 2004: 72). Die mangelnde Kontrollierbarkeit ist auch eine fundamentale Sorge bei der Freisetzung gentechnisch veränderter Tiere und hat Freilandversuche in Europa bislang verhindert.

Wenn ein biologisches oder physikalisches Containment, wie bei Gene Drives, aus prinzipiellen, immanenten Gründen keine Option darstellt, weil ihr potenzieller Erfolg gerade auf der Unkontrollierbarkeit der Ausbreitung beruht, dann muss das damit verbundene Risiko, bspw. der Übertragung auf verwandte Arten, zum einen durch den erhofften hochrangigen Nutzen (etwa mit Blick auf die Vermeidung von über 400.000 Malariatoten pro Jahr, mehrheitlich Kinder unter 5 Jahren) klar aufgewogen werden und zum anderen erhalten grenzübergreifende Maßnahmen und Abkommen zum Umgang mit der Ausbreitung von Gene-Drive-Organismen eine deutlich größere Relevanz und Brisanz als bislang beim Handel mit bzw. der Einfuhr von „konventionellen" gentechnisch veränderten landwirtschaftlichen Nutzpflanzen. Bisherige internationale Abkommen wie das Cartagena-Protokoll über die biologische Sicherheit und das Übereinkommen über die biologische Vielfalt („Convention on Biological Diversity", CBD)

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

schließen zwar eine Einfuhr von lebenden veränderten Organismen ohne die vorherige explizite Einwilligung des betroffenen Staates aus, aber die USA als einer der Vorreiter in der Gene-Drive-Entwicklung sind gar nicht Unterzeichner dieser Abkommen. Dies stellt eine große Lücke in der internationalen Governance dar (Warmbrod et al., 2020: 51; NASEM, 2016: 172). Der Notwendigkeit internationaler Abstimmung kommt im Fall von Gene Drives im Vergleich zu vorherigen gentechnischen Neuerungen folglich besonderes Gewicht zu.

10.5 Ausblick: Herausforderungen für demokratische Mitsprache in neuer Dimension

In der Zusammenschau wird deutlich, dass die Diskussion um Gene Drives zwar mit Blick auf ihre Polarisierungstendenz und ihren Technologiefokus einerseits in der Kontinuität bisheriger Gentechnikdiskurse steht, zugleich jedoch das Grundprinzip der autonomen Verbreitung in Wildpopulationen ein absolutes Novum bei gentechnischen Anwendungen darstellt. Die daraus resultierenden Unwägbarkeiten hinsichtlich des Containments der Technologie führt die Wichtigkeit grenzübergreifender Maßnahmen und Abkommen zum Umgang mit einer möglichen Ausbreitung von Gene-Drive-Organismen bereits im derzeitigen Erforschungs- und bevorstehenden Erprobungsstadium vor Augen. Dabei stellen sich mindestens zwei große Herausforderungen: Zum einen sind die USA, als einer der führenden Forschungs- und Entwicklungsstandorte, kein Unterzeichnerstaat des Cartagena-Abkommens; und zum anderen besteht ein technologie- und entwicklungspolitisches Spannungsfeld zwischen den Ländern, in denen der überwiegende Teil der Forschung stattfindet (Industrieländer wie die USA, Großbritannien, Australien und Neuseeland), und denjenigen, in denen voraussichtlich die am weitesten vorangeschrittenen Gene-Drive-Systeme erprobt werden sollen, nämlich die afrikanischen Staaten Burkina Faso, Ghana, Mali und Uganda.[9] Es stellen sich grundlegende und konkrete Fragen nach demokratischer Mitsprache und Kontrolle durch die potenziell betroffene Bevölkerung. Dass mit Target Malaria das größte Forschungskonsortium zum Einsatz von Gene-Drive-Mücken in der Malariabekämpfung diese Herausforderung mindestens mit Blick auf die öffentliche Wahrnehmung erkannt hat und zu adressieren versucht (Barry et al., 2020), kann als positives Zeichen dafür interpretiert werden, dass zumindest in dieser Hinsicht das Problembewusstsein – gegenüber einer eindimensionalen Technologiefixierung – gewachsen ist.

9 Diese Länder nennt Target Malaria als ihre Einsatzgebiete auf ihrer Webseite unter dem Reiter „Where We Operate“, siehe unter: https://targetmalaria.org/ [11.02.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

10.6 Literaturverzeichnis

Alphey, L. et al. (2020): Opinion: Standardizing the definition of gene drive. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 117(49): 30864–30867.

Backus, G./Gross, K. (2016): Genetic engineering to eradicate invasive mice on islands: modeling the efficiency and ecological impacts. In: Ecosphere 7(12), Online-Publikation 27.12.2016. DOI: 10.1002/ecs2.1589.

Barry, N. et al. (2020): Motivations and expectations driving community participation in entomological research projects: Target Malaria as a case study in Bana, Western Burkina Faso. In: Malaria Journal 19(1): 199–209.

Callaway, E. (2017): Gene drives thwarted by emergence of resistant organisms. In: Nature 542(7639): 15.

Campbell, K. et al. (2019): A potential new tool for the toolbox: assessing gene drives for eradicating invasive rodent populations. In: Veitch, C. et al. (Hrsg.): Island invasives: scaling up to meet the challenge. Proceedings of the international conference on island invasives 2017. Occasional Paper SSC no. 62, Gland: 6–14.

Courchamp, F. et al. (2003): Mammal invaders on islands: impact, control and control impact. In: Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society 78(3): 347–383.

CSS = Critical Scientists Switzerland et al. (2019): Gene drives. A report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations. Bern.

DNR = Deutscher Naturschutzring et al. (2021): Umfrage: Mehrheit von EU Bürger*innen lehnt gentechnische Veränderung von wildlebenden Arten ab. Unter: https://www.dnr.de/presse/pressemitteilungen/pm-2020/umfrage-mehrheit-von-eu-buergerinnen-lehnt-gentechnische-veraenderung-von-wildlebenden-arten-ab/ [29.01.2021].

Dusseldorp, M./Sauter, A. (2011): Forschung zur Lösung des Welternährungsproblems – Ansatzpunkte, Strategien, Umsetzung. TAB-Arbeitsbericht Nr. 142, Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Berlin.

Esvelt, K. (2018): Gene drive technology: The thing to fear is fear itself. In: Editing Biosecurity 4, George Mason University.

Frischknecht, F. (2019): Malaria. Tödliche Parasiten, spannende Forschung und keine Impfung. Essentials, Wiesbaden.

IFOAM Organics International et al. (2018): A call to protect food systems from genetic extinction technology: The global food and agriculture movement says NO to release of gene drives. Unter: https://www.organicseurope.bio/content/uploads/2020/06/call-_gene_drives_and_agriculture__0.pdf?dd [29.01.2021].

Leitschuh, C. et al. (2018): Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands. In: Journal of Responsible Innovation 5(1): S121–S138.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

NASEM (2016): Gene drives on the horizon: Advancing science, navigating uncertainty, and aligning research with public values. Report by the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The National Academies Press, Washington (DC).

Pohl, M./Arndt, N. (2004): Containment, Confinement und Koexistenz beim Molecular Farming – Möglichkeiten und Probleme. Gutachten im Auftrag des Deutschen Bundestages, TÜV NORD EnSys Hannover GmbH & Co. KG, Hannover (unveröffentlicht).

Riss, J. et al. (2020): Open letter to the EU commission: Please support a global moratorium on the environmental release of gene drive organisms. Unter: https://update.zs-intern.de/fileadmin/files/SOS/gene_drive/Open_Letter_to_the_EU_Commission_Please_support_a_global_moratorium_on_the_release_of_Gene_Drive_Organisms_30.06.2020.pdf [29.01.2021].

Sauter, A. (2006): Chancen und Grenzen der grünen Gentechnologie. Vortrag im Rahmen der Konferenz zu „Gentechnik – Top oder Flop?“ der Rosa-Luxemburg-Stiftung und des Bildungsvereins Elbe-Saale, Halle/Saale.

Sauter, A./Hüsing, B. (2005): TA-Projekt Grüne Gentechnik – Transgene Pflanzen der 2. und 3. Generation. TAB-Arbeitsbericht Nr. 104, Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Berlin.

Sauter, A./Meyer, R. (2000): Risikoabschätzung und Nachzulassungs-Monitoring transgener Pflanzen. TAB-Arbeitsbericht Nr. 68, Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Berlin.

Warmbrod, K. et al. (2020): Gene drives: Pursuing opportunities, minimizing Risk. Johns Hopkins Center for Health Security, Baltimore.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Hans-Jörg Rheinberger und Staffan Müller-Wille

11. Die offene Zukunft des Gens

11.1 Standortbestimmung

Die Entwicklung der Genetik und die Wandlungen ihres Grundbegriffs – des Gens – über das lange 20. Jahrhundert hinweg können weder als die Entfaltung eines einheitlichen Forschungsprogramms noch als ein epischer Kampf zwischen unvereinbaren Paradigmen gesehen werden (Rheinberger/Müller-Wille, 2017). Wenn man die Geschichte und ihre einzelnen Etappen näher betrachtet, so stellt man fest, dass die Forschung sowohl in der frühen Phase der klassischen, formalen Genetik wie auch in der Ära der Molekularisierung der Genetik und den sich anschließenden Perioden der Gentechnologie, der Genomik und der Postgenomik eher einer Aufeinanderfolge von Forschungstechniken zur Darstellung, Klassifikation und Manipulation der als Gene bezeichneten Einheiten glich. Die diesen Techniken entsprechenden Genbegriffe lösten einander teils ab, teils bestanden sie für längere oder kürzere Zeiträume nebeneinander. Dabei lässt sich immer wieder beobachten, dass begriffliche und theoretische Neuerungen experimentelle Durchbrüche keineswegs anleiteten, sondern sie eher begleiteten oder ihnen sogar hinterherhinkten. Unvorhergesehene Beobachtungen forderten dabei immer wieder frühere Vorstellungen über das Gen heraus. Der Aufstieg der Epigenetik im Zeitalter der Postgenomik bietet eine der schlagendsten Illustrationen dieses Sachverhalts (Meloni/Testa, 2014; zur Epigenetik siehe Walter/Gasparoni, Kap. 3). Noch vor zwanzig Jahren hätten wohl die meisten Biologinnen und Biologen Vererbungsmechanismen, die nicht auf der Weitergabe und Mutation molekularer Gene beruhten, höchstens als marginal und allenfalls als vorübergehendes Phänomen betrachtet. Seitdem haben sich systemorientierte Zugänge zur Analyse der Vermehrung und Differenzierung von Zellen sowohl in der Entwicklung als auch im adulten Organismus bei der Aufdeckung epigenetischer Vererbungsmechanismen als so erfolgreich erwiesen, dass sie mittlerweile nicht nur ganze Lehrbücher füllen (Meyers, 2012; Armstrong, 2013; Patel/Preedy, 2019), sondern auch das populäre Genre der Selbsthilfe-Literatur erreicht haben (Spector, 2013).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Obwohl es auch in der Biotechnologie immer wieder unvorhergesehene Überraschungen gibt, wofür die Genschere CRISPR/Cas9 ein Beispiel bietet (siehe Fehse, Kap. 6, und Fehse et al., Kap. 9), so operiert sie doch weitgehend mit einem technisch definierten Genbegriff: Ein Gen ist, was unter gegebenen Randbedingungen in einer biologischen Replikations- und Übersetzungsmaschinerie ein festgelegtes, funktionales Produkt ergibt. Nicht dieser Bereich der Gentechnik soll uns aber hier interessieren. Auch soll es nicht einmal mehr um die Komplikationen gehen, die alle Versuche, eine möglichst einfache Definition des Genbegriffs zu finden, im Laufe der Entwicklung der Molekularbiologie immer wieder vereitelt haben (Gros, 1991; Beurton et al., 2000; Falk, 2009). Im Zentrum soll vielmehr stehen, was wir im Zeitalter der Postgenomik – der Ära nach dem Humangenomprojekt und auf der Basis der damit zusammenhängenden Technologien – über die Rolle von Genen im Stoffwechsel, in der Entwicklung und in der Evolution komplexer Organismen zu lernen beginnen, und was für begriffliche Probleme sich dabei aus einer wissenschaftshistorischen und wissenschaftsphilosophischen Perspektive ergeben.

Insgesamt scheint es, als sei das Gen heute dabei, seinen einstigen Status als die fundamentale Einheit des Lebens zu verlieren und damit auch seine überprivilegierte Rolle bei der Erklärung von metabolischen, entwicklungsbezogenen und evolutionären Prozessen, einschließlich ihrer Abweichungen. Noch bis vor Kurzem galten die Gene als die alles beherrschenden Spielmacher des Lebens. Philosophinnen und Philosophen der Biologie, aber auch theoretische Biologinnen und Biologen sprechen in diesem Zusammenhang von einer neuen „Paritätsthese". Sie besagt, dass kausale Faktoren in der organismischen Entwicklung wie auch der Evolution nicht aufgeteilt werden können in solche, die einen bestimmenden und kontrollierenden Einfluss auf das Leben haben, und solche, die diesen Einfluss lediglich auszulösen und zu modulieren vermögen (Oyama, 2000; Griffiths/Stotz, 2013: 160). Diese neueste Wende in der Geschichte des Genbegriffs soll hier im Vordergrund stehen. Die damit verbundene Deflation des Genbegriffs gilt es dabei mit der entscheidenden Rolle zu vermitteln, die der Begriff über das vergangene Jahrhundert hinweg spielte und die sein Gegenstand im Bereich biotechnologischer Anwendungen voraussichtlich auch in absehbarer Zukunft spielen wird.

11.2 Die Reduktionismusdebatte

Die neuere philosophische Debatte über den Genbegriff entwickelte sich parallel zur Expansion der Molekularbiologie in den 1960er Jahren und hat seit über einem halben Jahrhundert nichts von ihrer Intensität eingebüßt. Im Zentrum stand dabei der theoretische Status des Gens, der unter der Rubrik der „Reduzierbarkeit" diskutiert wurde.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Das „molekulare“ Gen schien ein besonders einschlägiges Beispiel dafür zu bieten, wie ein komplexes biologisches Phänomen, nämlich die Vererbung von Merkmalen gemäß einem Mendelschen Erbgang, auf die Struktur und Funktionsweise molekularer Entitäten zurückgeführt werden kann, die einzig den Gesetzen der Physik und der Chemie gehorchen (Schaffner, 1969). Diese Behauptung stieß jedoch rasch auf massive Kritik. In seiner zum Klassiker gewordenen Philosophie der biologischen Wissenschaft verwies David Hull (1974) darauf, dass die Beziehung zwischen molekularen und Mendelschen Genen grundsätzlich nicht eineindeutig zu bestimmen ist (Hull, 1974: 39). Das bedeutete in der Konsequenz, dass ein und dasselbe Mendelsche Vererbungsmuster durch verschiedene molekulare Mechanismen hervorgerufen werden kann, wie auch umgekehrt, dass man nicht ausschließen kann, dass ein und derselbe molekulare Mechanismus verschiedenen Mendelschen Vererbungsmustern zugrunde liegt. Mit anderen Worten: Die Behauptung einer eineindeutigen Beziehung zwischen Phänotyp und Genotyp ist logisch nicht zu rechtfertigen.

Unter diesen Umständen von einer „Reduktion“ der klassischen auf die molekulare Genetik auszugehen, ist natürlich mehr als fragwürdig. Die klassische Genetik, wie sie sich im ersten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts herausgebildet hatte, operierte mit einem Genbegriff, der über die materiellen, molekularen Grundlagen der beobachteten Vererbungserscheinungen weder eine Aussage zu machen erlaubte noch eine solche erforderlich machte (Stubbe, 1963; Dunn, 1965; Carlson, 1966). Sie wurde aus diesem Grund oft auch als „formale“ Genetik bezeichnet. Die experimentelle Verfahrensweise der klassischen Genetik, die Kreuzung von Sorten und ihre Auswertung, konnte grundsätzlich auf dergleichen Festlegungen verzichten. Die Entwicklung der Genetik in den ersten beiden Dritteln des 20. Jahrhunderts legt statt einer derartigen Reduktion vielmehr nahe, dass es mit der Etablierung molekularer Methoden zu einer erheblichen Ausweitung des genetischen Experimentierfeldes und damit auch des genetischen Diskurses kam. Immerhin ging das Methodenarsenal der Molekularbiologie, historisch betrachtet, auch nicht unmittelbar aus der klassischen Genetik hervor, sondern entwickelte sich weitgehend unabhängig von ihr (Müller-Wille/Rheinberger, 2012).

Die komplexen biologischen Vorgänge, die die klassische Genetik im Rahmen der von Mendel herrührenden Vorstellung von „Faktoren“ (Mendel, 1866), „Anlagen“ (Correns, 1900) oder „Genen“ (Johannsen, 1909) analysierte, lösten sich also nicht einfach in Prozesse auf der molekularen Ebene auf. Es entstand vielmehr ein komplementäres, ebenso komplexes Bild der biologischen Vorgänge im molekularen Milieu der Zelle (Waters, 1994 und 2000). Auch wenn zweifellos Beziehungen von Ursache und Wirkung zwischen den beiden Ebenen – der molekularen und der organismischen – existieren, so folgen sie doch nicht einer Logik strikter Kausalität im Sinne einer Hierarchie. Das

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

heißt: Einerseits „machen" auf der Ebene des molekularen Gens bewirkte Variationen auf der Ebene der Mendelschen Phänomene tatsächlich oft einen „Unterschied"; andererseits haben wir es jedoch nicht mit einer deterministisch voraussehbaren Notwendigkeit zu tun, denn das Vermögen, „einen Unterschied zu machen", ist kontextgebunden (Waters, 2007). Eines der schlagendsten Beispiele dafür ist die mit der Einführung der sogenannten Knock-out-Technik verbundene Beobachtung, dass etwa Mäuse, in deren Erbgut ein einzelnes Gen ausgeschaltet wurde, oft überraschenderweise phänotypisch gar keinen Defekt aufweisen. Die meisten Kommentatorinnen und Kommentatoren haben daraus denn auch geschlossen, dass die Beziehungen zwischen der molekularen und der organismischen Ebene nicht klassisch deduktiv gedacht werden können. Da sie das Resultat einer langen evolutionären Geschichte der Beziehung zwischen den beiden Ebenen darstellen, bleibt nichts anderes übrig, als die Verbindung der Phänomene und Ereignisse auf beiden Ebenen jeweils von Fall zu Fall im Detail zu untersuchen (Kitcher, 1984; Schaffner, 1993; Darden, 2005; Holmes, 2006; Weber, 2007). Noch grundsätzlicher stellt sich allerdings die Frage, ob die Unterscheidung von Genotyp und Phänotyp in der hergebrachten strikten Form als theoretische Basis der Genetik überhaupt aufrechterhalten werden kann.

Akzeptiert man diese Schlussfolgerung, so wird es auch schwierig, wenn nicht unmöglich, eine eindeutige Linie zu ziehen, die genetische und epigenetische Faktoren aufgrund ihrer kausalen Rolle in Reproduktion, Entwicklung und Stoffwechsel säuberlich voneinander trennt. Ob nun Veränderungen in chromosomalen Proteinen, die Konzentrationsunterschiede in der Bindung von Transkriptionsfaktoren an die DNA bewirken, oder die Genexpression hemmende Methylierungsmuster zu den differenzbildenden Charakteristika „des" molekularen Gens zählen oder nicht, scheint jedenfalls keine grundsätzliche Frage zu sein, sondern eher eine Frage von Praktiken und Konventionen, die sich historisch entwickelt haben (Griffiths/Stotz, 2013: 66–107). Ein ähnliches Argument kann bezüglich des Begriffs „Information" in der molekularen Genetik vorgebracht werden. Die inflationäre Verwendung der Begriffe „genetische Information" und „genetisches Programm" in der frühen molekularen Genetik ist sowohl von Philosophinnen und Philosophen als auch von Historikerinnen und Historikern der Biologie eingehend kritisiert worden, da sie zu implizieren scheint, dass nur die DNA mit ihren Genen biologische Relevanz besitzt und das Leben kontrolliert (Sarkar, 1996; Kay, 2000; Keller, 2000 und 2001; zu Kritik am genetischen Determinismus siehe Alex/Winkler, Kap. 13).

Immerhin hat Gunther Stent, einer der führenden Vertreter der „informationellen Schule" der Molekularbiologie, schon früh gemahnt, die Rede von der „genetischen Information" auf ihre explizite Bedeutung der Bestimmung der Aminosäure-Sequenz

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

eines Proteins durch die Nukleotidfolge eines Gens zu beschränken – ganz im Einklang mit Francis Cricks ursprünglichen Absichten bei der Formulierung des „zentralen Dogmas" der Molekularbiologie (Stent, 1977). Aber auch wenn man ihn nur in dieser eingeschränkten Bedeutung verwendet, fügt der Begriff der genetischen Information der Beschreibung lebender Systeme doch eine Dimension hinzu, die sie gerade nicht auf Physik und Chemie reduziert, sondern sie von rein physikalischen und chemischen Systemen unterscheidet (Crick, 1958; Polanyi, 1969; Jacob, 2002; Maynard Smith, 2000). Es erscheint deshalb zumindest als fragwürdig, den Informationsdiskurs der Molekularbiologie umstandslos als Ausdruck eines genetischen Determinismus verstehen zu wollen. Vielmehr erscheint er als sehr wohl geeignet, nicht nur die Besonderheit der Genexpression, sondern auch die molekularen Signalketten und Kommunikationswege zu charakterisieren, in welche die Genexpression im engeren Sinne eingebettet ist (Griffiths, 2017). Das gilt ebenso etwa für die Auslösung einer Immunantwort oder das Hoch- bzw. das Herunterfahren der Produktion eines Hormons. Das Zellgeschehen unter dem Aspekt der Signal- und Informationsverarbeitung zu betrachten, kann deshalb nicht nur als legitim, sondern auch als heuristisch produktiver betrachtet werden, als sie allein auf mechanistische und energetische Aspekte zu beschränken (Emmeche, 1999; Jablonka/Lamb, 2005; Griffiths/Stotz, 2013: 143–180; Griffiths et al., 2015). Aus dieser Perspektive erscheint es dann aber als ziemlich willkürlich, das molekulare Gen als den einzigen Träger von „Information" zu bezeichnen und nicht vielmehr als eine biologisch relevante Form unter anderen.

11.3 Epigenetik

Das molekulare Gen kann also weder durch seine Rolle bei der Übertragung genetischer Information noch durch eine deterministisch-kausale Rolle im Stoffwechselgeschehen zufriedenstellend abgegrenzt werden. Dafür sprechen allein schon die mannigfaltigen, immer noch nicht vollständig aufgeklärten Vorgänge bei der Genexpression, die ausgehend von einer einzigen Primärsequenz durch das Ausschneiden und Zusammenfügen von Teilen zu ganz unterschiedlichen Produkten führen können (Morange, 2020: 311–324 u. 325–349). Man könnte also versucht sein, es einfach bei der ursprünglichen Charakterisierung des Gens als einer Einheit der „Vererbung" im Sinne der Transmissionsgenetik zu belassen. Aber auch hier zeigt sich immer deutlicher, dass die Genetik des 20. Jahrhunderts – gleich, ob klassisch oder molekular – den Bedeutungsumfang massiv verengt hat, den sie dem Begriff der Vererbung beimaß, und dass es abgesehen vom eng gefassten Transmissionsaspekt der Gene noch weitere Prozesse zu berücksichtigen gilt, die den Namen eines „Vererbungssystems" beanspruchen können (Jablonka/

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Lamb, 1995 und 2005). Die klassischen Genetikerinnen und Genetiker des frühen 20. Jahrhunderts fühlten sich immerhin noch bemüßigt, explizit zu vermerken, dass sie solche alternativen Systeme und Phänomene aus dem Blickwinkel ihrer Wissenschaft ausschlossen, gewissermaßen als Instanzen einer „unsauberen" Vererbung. Carl Correns beispielsweise unterschied zwischen Vererbung durch „Übertragung" – parallel zur Übertragung von Rechten und Privilegien vom Vater auf den Sohn in der Rechtssphäre – und Vererbung durch „Weitergabe". Nur Lebensprozesse, die mit einer Weitergabe zu vergleichen waren – die also die Übermittlung von diskreten, veräußerbaren und rekombinierbaren Einheiten beinhalteten, die mit der Vererbung von Kapital verglichen werden konnten – galten ihm als „eigentliche" Vererbung und damit als Gegenstand der Genetik (Parnes, 2013: 217). Es stand Correns aber noch klar vor Augen, dass der freien Rekombinierbarkeit der Anlagen im Zellkern – ein Wesensmerkmal des Mendelschen Gens – ein „Mechanismus" im Zellplasma gegenüberstehen musste, ohne den eine geordnete Entwicklung des Organismus nicht zu denken war (Rheinberger, 2002: 181). Auch Correns' Zeitgenosse Wilhelm Johannsen hielt es noch für notwendig, zu präzisieren, was unter „wahrer" Vererbung zu verstehen war, ebenso wie der frühe William Bateson (Radick, 2012). Eine ganze Reihe von Begriffen aus der Frühzeit der Genetik – „Dauermodifikation", „Reaktionsnorm" – zeugen noch von einem Bewusstsein für die Einengung des Gegenstandes der Transmissionsgenetik (Harwood, 1993; Dietrich, 1996).

So sehr diese Abgrenzungen in den folgenden Jahrzehnten zu einem Eckpfeiler genetischen Denkens im 20. Jahrhundert wurden, so sehr ist es auch denkbar, dass sie wieder zurückgenommen werden, jedenfalls sich aber verändern können, sind doch die damit ausgeschlossenen organismischen Phänomene dadurch nicht verschwunden. Ebenso wie Vererbung in der kulturellen und juristischen Sphäre eine Vielzahl von Mechanismen umfasst, die oft ganz verschiedene Entitäten und Prozesse beinhalten, so hindert uns nichts daran, auch in der biologischen Sphäre eine Pluralität von Mechanismen ins Auge zu fassen, die Kontinuität über die Generationen hinweg gewährleisten (Lux/Richter, 2017). In der Tat scheint sich das Feld für eine erweiterte, „inklusive" Vorstellung von Vererbung jenseits dessen, was in den DNA-Sequenzen verankert ist, im Zeitalter der Postgenomik weit geöffnet zu haben (Mameli, 2004; Helanterä/Uller, 2010; Jablonka/Lamb, 2010; Danchin et al., 2011). Transgenerationelle Kontinuitäten können sich schlicht aus der Persistenz von Strukturen im äußeren und inneren Milieu des Organismus ergeben, wie etwa von zyklisch wiederkehrenden Umweltsignalen und Ressourcen, die eine „Entwicklungsnische" des betreffenden Organismus darstellen (West/King, 1987; Odling-Smee, 2010). Ein anderes Beispiel sind die Lipid-Membranen, die das Zytoplasma nicht nur umhüllen, sondern auch kompartimentieren, und die sich

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

aufgrund eines spezifischen, für sie charakteristischen Mechanismus verdoppeln (Cavalier-Smith, 2004). Epigenetische Vererbung in engerer Bedeutung kann durchaus im Sinne von Correns als Vererbung durch „Übertragung" verstanden werden, besteht sie doch in der Weitergabe von Aktivierungszuständen einer Zelle und nicht in der Weitergabe von diskreten zellulären Elementen (siehe Jawaid/Mansuy, Kap. 12). Bestimmte systemische Zustände des Immunsystems oder das Mikrobiom höherer Organismen werden in ähnlicher Weise weitergegeben (Pradeu, 2011; Dupré, 2011; O'Malley, 2016). Schließlich können transgenerationelle Kontinuitäten auch durch Aktivitäten der Organismen selbst hervorgerufen werden, wie das etwa bei der Speicherung von Nukleotidsequenzen in der CRISPR-Reaktion zur Erzeugung bakterieller Immunität der Fall ist, bei der genomischen Prägung als Resultat elterlichen Verhaltens, und schließlich auch bei der Erhaltung oder Wiederherstellung des Genoms durch eine Reihe von Reparaturmechanismen (Reik et al., 2001; Maresca/Schwartz, 2006). Diese wachsende Vielfalt an Vererbungssystemen im weitesten Sinne zu vermessen und einzuordnen sowie die Konsequenzen aus ihrer Existenz für unser Verständnis von Evolution, Entwicklung und Selbsterhaltung zu ziehen, stellt heute wohl eine der größten Herausforderungen sowohl für die Biologie selbst als auch für die wissenschaftsphilosophische und wissenschaftshistorische Reflexion dar (Pigliucci, 2009; Pontarotti, 2015).

Es scheint sich jedenfalls auf beiden Ebenen ein neues Verständnis anzubahnen, gemäß dem das Gen nicht mehr seine vormalige Stellung als Einheit von zugleich kausalem, informationellem und funktionalem Primat innehat. Dieses Verständnis ist natürlich nicht vom Himmel gefallen (Rheinberger/Müller-Wille, 2017). Seit nunmehr einem halben Jahrhundert haben experimentelle und konzeptuelle Fortschritte in der Aufklärung des organismischen Stoffwechsels, von Entwicklung und Evolution zu einer veritablen Dekonstruktion einer Sicht auf Gene geführt, die für die Periode der klassischen und der frühen molekularen Genetik charakteristisch und in ihr dominant war, auch wenn sie nie von allen beteiligten Forscherinnen und Forschern völlig geteilt wurde.

11.4 Die Persistenz des Gendiskurses

Warum hat sich dann aber die Rede von Genen „für dies und für das" so eingebürgert und so tief ins öffentliche Gedächtnis eingeschrieben, und warum dauert sie unvermindert fort? Warum erscheinen Gene immer wieder als die ultimativen Determinanten und Exekutoren des Lebens, bis in die Pressemitteilungen hinein, die bevorstehende Durchbrüche in der medizinischen Forschung ankündigen? Warum, um mit Lenny Moss zu sprechen, wird die Genetik immer noch als „konstitutiv reduktionistisch" ver-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

standen, das heißt als fähig, „den Phänotyp auf der Basis der Gene“ allein bestimmen zu können (Moss, 2003: 50)? Ein Teil der Antwort liegt sicherlich darin begründet, dass mit der Entstehung und Entwicklung der Gentechnik einzelne Gene zu technischen Produkten und zu patentierbaren Waren wurden, was zu der Vorstellung führte, dass sie überhaupt manipulierbare und austauschbare „Dinge“ und nicht fragile und kontext-sensitive molekulare Entitäten seien (Helmreich, 2008). Das ist aber sicher nur die eine Seite der Geschichte. Eine empirische Studie über die Genvorstellung in der täglichen Arbeit von Biologinnen und Biologen sowie Medizinerinnen und Medizinern veranlasste Karola Stotz und Paul Griffiths zu der dezidierten Schlussfolgerung, dass „das klassische molekulare Gen weiterhin als so etwas wie ein Stereotyp fungiert [...], trotz der zahllosen Fälle, in denen diese Konzeption keine prinzipielle Antwort auf die Frage erlaubt, ob eine bestimmte [DNA-]Sequenz ein Gen ist oder nicht“ (Stotz et al., 2004: 671). Mit anderen Worten: Auch in der naturwissenschaftlichen Forschung werden Gene weiterhin als wohldefinierte Entitäten behandelt, die durch eine präzise Beziehung zwischen den Nukleotidsequenzen und ihren transkriptionalen und translationalen Produkten bestimmt sind. Nun hatte sich diese Vorstellung schon seit längerem aufgrund der Entdeckung von Vorgängen der Stückelung und Neuzusammensetzung sowohl auf der Ebene der RNA-Transkripte wie der resultierenden Proteine in dieser Form als nicht haltbar erwiesen. In der Folge des Humangenomprojekts mit seiner ernüchternden Reduzierung der angenommenen Anzahl von 100.000 Genen des Humangenoms auf etwa ein Fünftel bekam sie noch einmal eine ganz neue Dimension, legte dies doch nahe, dass organismische Komplexität keineswegs notwendigerweise mit der Anzahl der Gene korrelierte. Dennoch bleibt die Sequenzierung eine Grundnotwendigkeit und ein Grundtatbestand molekulargenetischer Praxis (Baetu, 2012) und zunehmend auch der medizinischen Diagnostik. So verweisen Griffiths und Stotz darauf, dass „das Auffinden der zugrundeliegenden Sequenzen für ein Produkt wichtig bleibt, selbst wenn man eine größtmöglich deflationäre, postgenomische Sicht darauf pflegt, was Gene als Strukturen im Genom darstellen“ (Griffiths/Stotz, 2013: 76).

Es stellt sich somit noch einmal die Frage, warum das so ist, und was der Persistenz des Gendiskurses nicht nur auf der praktisch-wissenschaftlichen und technischen Ebene zugrunde liegt, sondern auch im allgemeinen „Bild“ (Elkana, 1986) dessen, was man unter genetischem Wissen versteht. Eine überraschende, aber gänzlich plausible epistemologische Antwort auf dieses scheinbare Rätsel ergibt sich als Quintessenz aus einer Reihe von Artikeln des amerikanischen Wissenschaftsphilosophen Ken Waters. Waters wie auch andere Beobachterinnen und Beobachter haben immer wieder daran erinnert, dass Gene im Kontext der wissenschaftlichen Forschung vor allem als Untersuchungsinstrumente fungieren und weniger als Entitäten, die alles zu erklären ver-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

mögen (Waters, 2004a; vgl. auch Schaffner, 1998; Gannett, 1999; Weber, 2005: 223; Vidal/Teira, 2020). Gene erfreuen sich also einer so prominenten Stellung aufgrund ihrer heuristischen Funktion und nicht aufgrund ihres ontologischen Status als „Atome des Lebens" oder als „egoistische" Akteure der Evolution (Dawkins, 1994). Waters umgeht bewusst die Alternative zwischen Reduktionismus und Antireduktionismus, die einen Großteil der philosophischen Arbeit über die moderne Biologie, besonders die Genetik und Molekularbiologie, über ein halbes Jahrhundert hinweg beherrscht hat. Stattdessen verortet er den Platz des Gens in der wissenschaftsphilosophischen Literatur über das Verhältnis von Ursache-Wirkung einerseits und Manipulierbarkeit andererseits, wobei letztere in den vergangenen beiden Jahrzehnten an Prominenz gewonnen hat (Waters, 2007). Er betont, dass die Erfolge der genzentrierten Sicht auf den Organismus sich nicht dem Umstand verdanken, dass die Gene die alles bestimmenden Determinanten der Grundvorgänge des Lebens sind und somit so etwas wie eine mysteriöse „erste Natur" innerhalb der Natur darstellen. Vielmehr erweist sich ihre Stellung als so zentral, weil sie sich als weitgeöffnete Tore für erfolgreiche „Forschungspfade" (Holmes, 2004) erwiesen haben. Der Erfolg des Genzentrismus ist aus dieser Perspektive nicht ontologisch, sondern vielmehr epistemologisch und forschungspraktisch begründet.

11.5 Wissenschaftsphilosophische Konsequenzen

Diese Perspektive beinhaltet zwei wissenschaftsphilosophische Behauptungen, die beide durch den historischen Verlauf der Entwicklung der Vererbungswissenschaften bestätigt werden. Erstens ist der wissenschaftliche Erfolg des Genbegriffs nicht in der Überzeugungskraft eines allumfassenden Erklärungssystems begründet, sondern vielmehr in der Struktur der genetischen Forschung. Aus der Struktur der genetischen Forschung erklärt sich übrigens auch, dass trotz des Scheiterns der immer wieder unternommenen Versuche, zu einer eindeutigen Definition zu gelangen, dieser Begriff und die mit ihm verbundenen Prozeduren eine so produktive forschungsleitende Rolle spielen konnten (Rheinberger, 2000). Und zweitens erweisen sich genetische Erklärungen immer wieder als wesentlich lückenhaft und partiell, was für die grundsätzliche Anerkennung eines wissenschaftlichen Pluralismus spricht (Waters, 2004b; Dupré, 2004; Burian, 2004; Griffiths/Stotz, 2006). Wie Sahotra Sarkar ausführlich gezeigt hat, sind auch die reduktiven Strategien in der Vererbungsforschung noch einmal in sich selbst vielfältig differenziert, ein Sachverhalt, der letztlich „in den Forschungspraktiken der Genetik begründet ist" (Sarkar, 1998: 190). Aufgrund von ähnlichen Überlegungen hat Jean Gayon mit Blick auf die Geschichte der Genetik ein „philosophisches Schema" ausgemacht, gemäß dem „Phänomenalismus", „Instrumentalismus" und „Realismus" be-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

züglich der Gene nicht als wissenschaftstheoretische Alternativen anzusehen sind, die einander ausschließen, sondern als verschiedene Strategien, die Genetikerinnen und Genetikern in jeweils konkreten Forschungssituationen abwechslungsweise zur Verfügung standen und stehen (Gayon, 2000). Mit anderen Worten: Komplexe Forschungsgegenstände, wie sie biologische Phänomene darstellen, einschließlich der Gene, sind nicht aus einer einzigen Perspektive erschöpfend zu erfassen und zufriedenstellend zu beschreiben. Das hängt entscheidend vom jeweiligen Entwicklungsstand der technischen Zugriffe ab, nicht zuletzt aber auch davon, dass experimentell verfahrende Wissenschaften grundsätzlich über die Konstruktion von Modellen voranschreiten, und Modelle sind ihrer Natur nach partiell, gleich ob sie sich als erfolgreich erweisen oder nicht. Das gilt auch für die genbasierten Modelle von Vererbung, Entwicklung und Evolution.

Waters' Forderung nach einer epistemologischen statt einer ontologischen Interpretation des Primats der Gene, einschließlich der pragmatisch-pluralistischen Haltung, die sie fordert, darf aber weder mit einem radikalen Relativismus noch mit einem grundsätzlichen Agnostizismus verwechselt werden. Sie beinhaltet keineswegs, dass wir nichts über die Natur der Gene aussagen können. Sie nimmt ihren Ausgangspunkt von der Beobachtung, dass Gene – in welcher Form auch immer – als biologische Entitäten zu betrachten sind, die sich besonders gut dazu eignen, in der Verfolgung von wissenschaftlichen und auch technologischen Interessen als Angriffspunkte zu dienen. Diese Sicht lässt sich auch auf die Evolutionsbiologie übertragen: Die Gene und ihre Transmission sind dann nicht als die Einheiten zu betrachten, die der Evolution ultimativ vorausgesetzt sind, sondern als eines ihrer diversen, aber besonders versatilen Produkte. Es wird zu oft übersehen, dass genetische Mechanismen nicht etwa am Anfang evolutionärer Prozesse stehen, sondern in ihnen erst Gestalt angenommen haben. Wie alles andere in der Biologie sind sie als Anpassungen zu sehen, die Organismen im Lauf der Evolution herausgebildet haben, um Herausforderungen in ihrer Entwicklung zu begegnen (Beurton, 2000). Aus dieser Perspektive erscheinen genetische Mechanismen als Vorrichtungen – als „Erfindungen" („contrivances"), wie Darwin Anpassungen mit Vorliebe nannte (1979), – die dazu bestimmt sind, sehr idiosynkratische Funktionen auszuüben (Beatty, 2006). Ohne solche Vergleiche überdehnen zu wollen, kann man doch sagen, dass Organismen mit der Übertragung von Genen einen einzigartigen Mechanismus entwickelt haben, der es ihnen erlaubt, eine „Erinnerung" an Vergangenheit zu bewahren, eine Art „Gedächtnis", das es ihnen erlaubt, an Lösungen für zukünftige Herausforderungen zu „basteln" (Jacob, 1977). Nach all dem, was heute über die relativ lose Organisation von Genen in Genomen bekannt ist, die ständigen Mutationen, Rekombinationen und noch komplexeren epigenetischen Modulationen,

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

denen sie ausgesetzt sind, scheint diese Organisation einen Mittelweg zwischen Stabilitäts- und Plastizitätsanforderungen darzustellen, der es Organismen erlaubt hat, über die Zeit hinweg zu evolvieren.

11.6 Logik der Forschung

Genau diese „kunstreiche" Natur der Gene – ihre evolutionär hervorgebrachten informationellen und gestückelten Eigenschaften – hat sich die genetische Forschung im langen Jahrhundert des Gens zunutze gemacht. Sie konnte es nicht zuletzt deshalb tun, da die Forschung selbst ja auch einen Evolutionsprozess, allerdings ganz eigener Art, darstellt, der sich vergangener Errungenschaften als Ressourcen bedient und sie als Mittel benutzt, um neue, eigenwertige Projekte zu entwickeln, in deren Verlauf bereits erlangtes Wissen „berichtigt" wird und sich unvorhergesehene Forschungspfade eröffnen (Canguilhem, 1991). Das, was wir wissenschaftlichen Fortschritt nennen, beruht also selbst auf einer Art von Produktivität, in der Traditionsbestand, Kontingenz und Innovation auf eine Weise miteinander verknüpft sind, die der Entstehung neuen Wissens Vorschub leistet; ganz ähnlich, im Übrigen, wie das auch in den bildenden Künsten der Fall ist.

Für das Zufallsmoment, das Forschungsprozessen innewohnt, ist der Begriff der Serendipität geläufig geworden (Merton/Barber, 2006). Louis Pasteur wird das Wort vom Zufall zugeschrieben, der den vorbereiteten Geist begünstige. Serendipität ist in der wissenschaftlichen Forschung in zwei Varianten anzutreffen, einen Doppelcharakter, auf den Royston Roberts eindringlich hingewiesen hat (1989). Beide sind mit einer je besonderen Form des Nichtwissens verknüpft. Die eine kann man mit Robert Merton als „spezifiziertes Nichtwissen" bezeichnen (1987). Diese Form des Nichtwissens charakterisiert eine Forschungssituation, in der sich ein Problem klar spezifizieren lässt, es aber nicht ausgemacht ist, welche Mittel zu seiner Lösung führen. Die Wege können nicht einfach abgerufen werden, sie zu finden bleibt der Ingenuität der Forschenden überlassen. Es gibt aber noch eine zweite Form des Nichtwissens: Hier ist das Nichtwissen gar nicht spezifizierbar, da es allererst gilt, auf ein Problem aufmerksam zu werden. Es ist ein Nichtwissen zweiter Ordnung, und wieder sind es serendipe Wege, die zur Identifizierung des Problems führen. Ein Beispiel für die erste Form des Nichtwissens wäre im Rahmen der hier verhandelten Thematik der Ausgangspunkt des Humangenomprojekts. Die Sequenzierung des Gesamtgenoms eines Menschen ließ sich in den 1980er Jahren präzise formulieren, die Mittel zu seiner Durchführung mussten aber erst gefunden werden. Sie verdankten sich der Ingangsetzung des Projektes selbst. Die zweite Form des Nichtwissens war gewissermaßen eine Konsequenz des Humangenomprojekts: Anstatt die wissenschaftlichen Erwartungen seiner Protagonistinnen und

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Protagonisten zu erfüllen, brachte es im Gegenteil die enttäuschende Gewissheit, dass das menschliche Genom mit viel weniger Genen auskam als zu vermuten war, solange man davon ausging, dass Gene direkt für die Ausbildung von Merkmalen verantwortlich sind. Damit öffnete sich mit der Jahrtausendwende unvermittelt eine Tür in den noch weitgehend unerforschten Raum der Epigenetik (siehe Walter/Gasparoni, Kap. 3), die seither für eine Überraschung nach der anderen gesorgt hat.

Das wissenschaftliche Schicksal des Gens im Zeitalter der Postgenomik ist ein gutes Beispiel für die immer wiederkehrende Erfahrung, dass Forschungspfade, insofern sie in Neuland führen, definitionsgemäß keinen absehbaren Endpunkt haben. Und auch klar definierte Projekte können bei ihrer Erledigung – gewissermaßen als Nebeneffekt – unbekanntes Gelände erschließen. Keiner hat diese Erfahrung so präzise auf den Punkt gebracht wie der Molekularbiologe und Nobelpreisträger François Jacob:

> Was wir heute vermuten können, wird nicht Wirklichkeit werden. Veränderungen wird es auf jeden Fall geben, doch wird die Zukunft anders sein, als wir glauben. Das gilt besonders für die Wissenschaft. Die Forschung ist ein endloser Prozess, von dem man niemals sagen kann, wie er sich entwickeln wird. (1983: 94)

Was wir zurzeit in den biologischen Wissenschaften erleben, mag sehr wohl auf eine Abwendung von den Formen des Genbegriffs hinauslaufen, die das „Jahrhundert des Gens“ (Keller, 2001) begleitet haben. Es bleibt aber eine offene Frage, wie lange biologische Modelle weiterhin genbasiert sein werden. Die Antwort auf diese Frage wird nicht von ontologischen Überzeugungen abhängen, sondern von den Kontingenzen der zukünftigen Forschung. Allein die Zeit wird uns lehren, welcher Blick auf das Leben der angemessene ist.

11.7 Literaturverzeichnis

Armstrong, L. (2013): Epigenetics. Garland Science, New York.

Baetu, T. M. (2012): Genes after the human genome project. In: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences 43(1): 191–201.

Beatty, J. (2006): Chance variation: Darwin on orchids. In: Philosophy of Science 73(5): 629–641.

Beurton, P. (2000) A unified view of the gene, or how to overcome reductionism. In: Beurton, P. et al. (Hrsg.): The concept of the gene in development and evolution. Historical and epistemological perspectives. Cambridge University Press, Cambridge: 286–314.

Beurton, P. et al. (Hrsg.) (2000): The concept of the gene in development and evolution. Historical and epistemological perspectives. Cambridge University Press, Cambridge.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Burian, R. M. (2004): Molecular epigenesis, molecular pleiotropy, and molecular gene definitions. In: History and Philosophy of the Life Sciences 26(1): 59–80.

Canguilhem, G. (1991): A vital rationalist: Selected writings. Zone Books, New York.
Carlson, E. A. (1966): The gene. A critical history. Saunders, Philadelphia.
Cavalier-Smith, T. (2004): The membranome and membrane heredity in development and evolution. In: Hirt, R. P./Horner, D. S. (Hrsg.): Organelles, genomes and eukaryote phylogeny. CRC Press, Boca Raton: 335–351.
Correns, C. (1900): G. Mendels Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde. In: Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft 18: 158–168.
Crick, F. C. (1958): On protein synthesis. In: Symposia of the Society of Experimental Biology 12: 138–163.

Danchin, É.et al. (2011): Beyond DNA: Integrating inclusive inheritance into an extended theory of evolution. In: Nature Reviews Genetics 12: 475–486.
Darden, L. (2005): Relations among fields: Mendelian, cytological and molecular mechanisms. In: Studies in History and Philosophy of the Biological and Biomedical Sciences 36(2): 349–371.
Darwin, C. (1979): Fertilization of orchids by insects (1862). Earl M. Coleman Publisher, Stanfordville.
Dawkins, R. (1994): Das egoistische Gen. Spektrum, Heidelberg/Berlin/Oxford.
Dietrich, M. R. (1996): On the mutability of genes and geneticists. The „Americanization“ of Richard Goldschmidt and Victor Jollos. In: Perspectives on Science 4: 321–345.
Dunn, L. C. (1965): A short history of genetics. The development of some of the main lines of thought, 1864–1939. McGraw-Hill, New York.
Dupré, J. (2004): Understanding contemporary genetics. In: Perspectives on Science 12(3): 320–338.
Dupré, J. (2011): Emerging sciences and new conceptions of disease: Or, beyond the monogenomic differentiated cell lineage. In: European Journal of Philosophy of Science 1(1): 119–132.

Elkana, Y. (1986): Anthropologie der Erkenntnis. Die Entwicklung des Wissens als episches Theater einer listigen Vernunft. Suhrkamp, Frankfurt am Main.
Emmeche, C. (1999): The Sarkar challenge: Is there any information in the cell? In: Semiotica 127(1): 273–293.

Falk, R. (2009): Genetic analysis: A history of genetic thinking. Cambridge University Press, Cambridge/New York.

Gannett, L. (1999): What's the cause? The pragmatic dimension of genetic explanation. In: Biology and Philosophy 14(3): 349–374.
Gayon, J. (2000): From measurement to organization: A philosophical scheme for the history of the concept of heredity. In: Beurton, P. et al. (Hrsg.): The concept of the gene in development and evolution. Historical and epistemological perspectives. Cambridge University Press, Cambridge: 69–90.
Griffiths, P. E. (2017): Genetic, epigenetic and exogenetic information in development and evolution. In: Interface Focus 7(5): 20160152. DOI: 10.1098/rsfs.2016.0152.
Griffiths, P. E./Stotz, K. (2006): Genes in the postgenomic era. In: Theoretical Medicine and Bioethics 27(6): 499–521.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Griffiths, P. E./Stotz, K. (2013): Genetics and philosophy: An introduction. Cambridge University Press, Cambridge.
Griffiths, P. E. et al. (2015): Measuring causal specificity. In: Philosophy of Science 82(4): 529–555.
Gros, F. (1991): Les secrets du gene. Editions Odile Jacob, Paris.

Hardt, A. (2019): Technikfolgenabschätzung des CRISPR/Cas9-Systems. Über die Anwendung in der menschlichen Keimbahn. De Gruyter, Berlin/Boston.
Harwood, J. (1993): Styles of scientific thought. The German genetics community, 1900–1933. The University of Chicago Press, Chicago.
Helanterä, H./Uller, T. (2010): The price equation and extended inheritance. In: Philosophy & Theory in Biology 2: e101. DOI: 10.3998/ptb.6959004.0002.001.
Helmreich, S. (2008): Species of biocapital. In: Science as Culture 17(4): 463–478.
Hilgartner, S. (2017): Reordering life. Knowledge and control in the genomics revolution. MIT Press, Cambridge.
Holmes, F. L. (2004): Investigative pathways. Pattern and stages in the careers of experimental scientists. Yale University Press, New Haven.
Holmes, F. L. (2006): Reconceiving the gene: Seymour Benzer's adventures in phage genetics. Yale University Press: New Haven/London.
Hull, D. (1974): Philosophy of biological science. Prentice Hall, Englewood Cliffs.

Jablonka, E./Lamb, M. J. (1995): Epigenetic inheritance and evolution: The Lamarckian dimension. Oxford University Press, Oxford.
Jablonka, E./Lamb, M. J. (2005): Evolution in four dimensions: Genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life. The MIT Press, Cambridge.
Jablonka, E./Lamb, M. J. (2010): Transgenerational epigenetic inheritance. In: Pigliucci, M./Müller, G. B. (Hrsg.): Evolution: The extended synthesis. MIT Press, Cambridge: 137–174.
Jacob, F. (1977): Evolution and tinkering. In: Science 196(4295): 1161–1166.
Jacob, F. (1983): Das Spiel der Möglichkeiten. Von der offenen Geschichte des Lebens. Piper, München.
Jacob, F. (2002): Die Logik des Lebenden. Eine Geschichte der Vererbung. Fischer, Frankfurt am Main.
Johannsen, W. (1909): Elemente der exakten Erblichkeitslehre. Gustav Fischer, Jena.

Kay, L. E. (2000): Who wrote the book of life? A history of the genetic code. Stanford University Press, Stanford.
Keller, E. F. (2000): Decoding the genetic program: Or, some circular logic in the logic of circularity. In: Beurton, P. et al. (Hrsg.): The concept of the gene in development and evolution. Historical and epistemological perspectives. Cambridge University Press, Cambridge: 159–177.
Keller, E. F. (2001): Das Jahrhundert des Gens. Campus, Frankfurt am Main.
Kitcher, P. (1984): 1953 and all that: A tale of two sciences. In: The Philosophical Review 93(3): 335–373.

Lux, V./ Richter, J. T. (Hrsg.) (2017): Kulturen der Epigenetik: Vererbt, codiert, übertragen. De Gruyter, Berlin.

Mameli, M. (2004): Nongenetic selection and nongenetic inheritance. In: The British Journal for the Philosophy of Science 55(1): 35–71.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Maresca, B./Schwartz, J. H. (2006): Sudden origins: A general mechanism of evolution based on stress protein concentration and rapid environmental change. In: The Anatomical Record Part B: The New Anatomist 289(1): 38–46.
Maynard Smith, J. (2000): The concept of information in biology. In: Philosophy of Science 67(2): 177–194.
Meloni, M./Testa, G. (2014): Scrutinizing the epigenetics revolution. In: BioSocieties 9(4): 431–456.
Mendel, G. (1866): Versuche über Pflanzen-Hybriden. In: Verhandlungen des Naturforschenden Vereines zu Brünn 4: 431–456.
Merton, R. K. (1987): Three fragments from a sociologist's notebooks: establishing the phenomenon, specified ignorance, and strategic research materials. In: Annual Review of Sociology 13: 1–28.
Merton, R. K./Barber, E. (2006): The travels and adventures of serendipity: A study in sociological semantics. Princeton University Press, Princeton.
Meyers, R. A. (2012): Epigenetic regulation and epigenomics. Wiley VCH, Weinheim.
Morange, M. (2020): The black box of biology. A history of the molecular revolution. Harvard University Press, Cambridge.
Moss, L. (2003): What genes can't do. The MIT Press, Cambridge.
Müller-Wille, S./Rheinberger, H.-J. (2012): A cultural history of heredity. The University of Chicago Press, Chicago.

Odling-Smee, J. (2010): Niche inheritance. In: Pigliucci, M./Müller, G. B. (Hrsg.): Evolution: The extended synthesis. MIT Press, Cambridge: 175–208.
O'Malley, M. A. (2016): Reproduction expanded: Multigenerational and multilineal units of evolution. In: Philosophy of Science 83: 835–847.
Oyama, S. (2000): Causal democracy and causal contributions in developmental systems theory. In: Philosophy of Science 67: S332–S347.

Parnes, O. (2013): Biologisches Erbe: Epigenetik und das Konzept der Vererbung im 20. und 21. Jahrhundert. In: Willer, S. et al. (Hrsg.): Erbe. Übertragungskonzepte zwischen Natur und Kultur. Suhrkamp, Frankfurt am Main: 202–266.
Patel, V. B./Preedy, V. R. (2019): Handbook of nutrition, diet, and epigenetics. Springer, Berlin.
Pigliucci, M. (2009): An extended synthesis for evolutionary biology. In: Annals of the New York Academy of Sciences 1168: 218–228.
Polanyi, M. (1969): Life's irreducible structure. In: Grene, M. (Hrsg.): Knowing and being. Essays by Michael Polanyi. The University of Chicago Press, Chicago: 225–239.
Pontarotti, G. (2015): Extended inheritance from an organizational point of view. In: History and Philosophy of the Life Sciences 37(4): 430–448.
Pradeu, T. (2011): A mixed self: The role of symbiosis in development. In: Biological Theory 6(1): 80–88.

Radick, G. (2012): Should „heredity" and „inheritance" be biological terms? William Bateson's change of mind as a historical and philosophical problem. In: Philosophy of Science 79(5): 714–724.
Reik, W. et al. (2001): Epigenetic reprogramming in mammalian development. In: Science 293(5532): 1089–1093.
Rheinberger, H.-J. (2000): Gene concepts. Fragments from the perspective of molecular biology. In: Beurton, P. et al. (Hrsg.): The concept of the gene in development and evolution. Historical and epistemological perspectives. Cambridge University Press, Cambridge: 219–239.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Rheinberger, H.-J. (2002): Carl Correns und die frühe Geschichte der genetischen Kopplung. In: Schulz, J. (Hrsg.): Fokus Biologiegeschichte. Zum 80. Geburtstag der Biologiehistorikerin Ilse Jahn. Akadras, Berlin: 169–181.

Rheinberger, H.-J./Müller-Wille, S. (2017): The gene from genetics to postgenomics. The University of Chicago Press, Chicago.

Roberts, R. M. (1989): Discovering serendipity. Accidental discoveries in science. John Wiley & Sons, New York.

Sarkar, S. (1996): Biological information: A skeptical look at some central dogmas of molecular biology. In: Sarkar, S. (Hrsg.): The philosophy and history of molecular biology. New perspectives. Kluwer, Dordrecht: 187–231.

Sarkar, S. (1998): Genetics and reductionism. Cambridge University Press, Cambridge.

Schaffner, K. F. (1969): The Watson-Crick model and reductionism. In: British Journal for the Philosophy of Science 20(4): 325–348.

Schaffner, K. F. (1993): Discovery and explanation in biology and medicine. The University of Chicago Press: Chicago.

Schaffner, K. F. (1998): Genes, behavior, and developmental emergentism: One process, indivisible? In: Philosophy of Science 65(2): 209–252.

Spector, T. (2013): Identically different. Why you can change your genes. Weidenfeld & Nicolson, London.

Stent, G. S. (1977): Explicit and implicit semantic content of the genetic information. In: Butts, R. E./Hintikka, J. (Hrsg.): Foundational problems in the special sciences. Reidel, Dordrecht: 131–149.

Stotz, K. et al. (2004): How biologists conceptualize genes: An empirical study. In: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences 35(4): 647–673.

Stubbe, H. (1963): Kurze Geschichte der Genetik. Gustav Fischer, Jena.

Vidal, O./Teira, D. (2020): Has classical gene position been practically reduced? In: Biology & Philosophy 35(5): 51. DOI: 10.1007/s10539-020-09767-x.

Waters, C. K. (1994): Genes made molecular. In: Philosophy of Science 61(2): 163–185.

Waters, C. K. (2000): Molecules made biological. In: Revue internationale de philosophie 54(214): 539–564.

Waters, C. K. (2004a): What was classical genetics? In: Studies in History and Philosophy of Science 35(4): 783–809.

Waters, C. K. (2004b): A pluralist interpretation of gene-centered biology. In: Kellert, S. et al. (Hrsg.): Scientific pluralism. University of Minnesota Press, Minneapolis: 190–214.

Waters, C. K. (2007): Causes that make a difference. In: The Journal of Philosophy 104(11): 551–579.

Weber, M. (2005): Philosophy of experimental biology. Cambridge University Press, Cambridge.

Weber, M. (2007): Redesigning the fruit fly: The molecularization of drosophila. In: Creager, A. et al. (Hrsg.): Science without laws. Model systems, cases, exemplary narratives. Duke University Press, Durham: 23–45.

West, M. J./King, A. P. (1987): Settling nature and nurture into an ontogenetic niche. In: Developmental Psychobiology 20(5): 549–562.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Ali Jawaid und Isabelle M. Mansuy

12. Generationsübergreifende Auswirkungen von Traumata: Implikationen für Individuen und Gesellschaft

Aus dem Englischen übersetzt von Anja Pichl und Lilian Marx-Stölting

Lebenserfahrungen sind wichtige Einflussfaktoren auf unser Verhalten. Während positive Erfahrungen, wie z. B. eine liebevolle Familie, ein stressfreies Arbeitsumfeld und harmonische soziale Interaktionen, förderlich sind, können negative Erfahrungen, wie z. B. schlechte Lebensbedingungen und traumatische Ereignisse, die Lebensqualität beeinträchtigen. Insbesondere ein psychologisches Trauma, definiert als überwältigender Stress, der also über die Fähigkeit eines Individuums, ihn zu bewältigen, hinausgeht, kann lang anhaltende Auswirkungen auf die psychische und physische Gesundheit haben. Solche Erfahrungen wirken sich auf die exponierten (ihm ausgesetzten) Individuen aus und erhöhen ihre Anfälligkeit für Krankheiten. Sie können sich auch auf ihre Nachkommen auswirken, in manchen Fällen über mehrere Generationen hinweg, auch wenn diese Nachkommen selbst keinem Trauma ausgesetzt waren (Jawaid/Mansuy, 2021; Jawaid et al., 2018). Diese Art der Vererbung stellt das herkömmliche Konzept der Vererbung in Frage, bei dem davon ausgegangen wird, dass nur genetische Faktoren einzubeziehen sind. Stattdessen hängt die Übertragung nicht von der DNA-Sequenz ab, die als genetischer Code dient, sondern impliziert Mechanismen wie bestimmte Signalwege, die die Aktivität des genetischen Codes verändern, ohne die Sequenz zu verändern; dies ist als Epigenetik bekannt (siehe Walter/Gasparoni, Kap. 3). Diese Mechanismen werden in Reaktion auf verschiedene Umwelteinflüsse aktiviert. Ihre Veränderung kann stabil an die Nachkommen weitergegeben werden und zu bestimmten Merkmalen bei diesen Nachkommen führen, mitunter über Generationen hinweg (Bohacek/Mansuy, 2015). Diese Form der Übertragung wird als transgenerationale epigenetische Vererbung bezeichnet, wenn sie Individuen über mehrere Generationen hinweg betrifft, und als intergenerationale epigenetische Vererbung, wenn sie nur die direkten Nachkommen betrifft.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Während die Idee, dass durch psychische Traumata hervorgerufene Symptome vererbbar sind, schon lange als Hypothese im Raum stand, ist die biologische Basis ihrer langfristigen und potenziell vererbbaren Auswirkungen erst seit Kurzem bekannt. Traumatische Erfahrungen (Traumaexpositionen) können in der Kindheit oder im späteren Leben auftreten, z. B. in Form von körperlichem oder sexuellem Missbrauch, entzogener elterlicher Fürsorge, Naturkatastrophen oder erzwungener Vertreibung, und können zusätzliche Faktoren wie das Erleben militärischer Kämpfe im Erwachsenenalter umfassen (Lupien et al., 2009). Diese Erfahrungen, sowohl während der Kindheit als auch im Erwachsenenalter, sind wichtige Risikofaktoren für psychische Störungen, können aber auch die körperliche Gesundheit beeinflussen. Eine schwerwiegende Folge psychischer Traumata beim Menschen ist die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS), die häufig mit Depressionen und Angstzuständen einhergeht (Ginzburg et al., 2010) und mit einer größeren Häufigkeit (Prävalenz und Inzidenz)[1] von Demenz assoziiert wird (Qureshi et al., 2010). Abgesehen vom Gehirn hat chronisch traumatischer Stress auch schädliche Auswirkungen auf andere Körperfunktionen. PTBS ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre (den Kreislauf und die Blutgefäße betreffende) und zerebrovaskuläre (die Blutgefäße des Gehrins betreffende) Erkrankungen, Störungen des Verdauungssystems (gastrointestinale Dysfunktionen), rheumatische Arthritis und Krebs (Qureshi et al., 2010). Wichtig ist, dass ein Trauma eine Reihe von Signalwegen aktivieren kann, die die Auswirkungen des Traumas auf die Fortpflanzungsorgane und die Keimbahn übertragen können. Das bedeutet, dass sie vererbbar sein können. Folglich könnten Veränderungen in verschiedenen Geweben, Organen, Körperflüssigkeiten und pathophysiologischen Signalwegen nach einem Trauma solch eine Übertragung anstoßen (Jawaid et al., 2021).

Die Vorstellung, dass psychologische Traumata zu Effekten führen, die potenziell vererbbar sind, ist von großer Bedeutung für die Gesellschaft, wenn man bedenkt, wie viele Individuen durch gegenwärtige und jüngste menschliche Konflikte traumatisiert wurden. Dieses Kapitel diskutiert das Konzept der epigenetischen Vererbung im Zusammenhang mit Merkmalen, die aus einer solchen Traumaexposition resultieren, sowie deren Auswirkungen auf das Leben eines Individuums und auf die Gesellschaft. Es gibt einen Überblick über Studien an Tieren und Menschen zur inter- und transgenerationalen Weitergabe der Auswirkungen psychologischer Traumaexpositionen, indem es die Frage behandelt, wie Traumaexposition und damit verbundene emotionale und kognitive Störungen Spuren in der Keimbahn hinterlassen können. Auch die Frage

1 Die Inzidenz bezieht sich auf die Anzahl von Neuerkrankungen, die Prävalenz gibt hingegen die Anzahl der Neuerkrankungen geteilt durch die Anzahl der Individuen einer Population an.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

nach „Gelegenheitsfenstern“ in verschiedenen Lebensabschnitten, von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter, in denen die Vererbung von Traumafolgen verhindert werden kann, wird diskutiert. Insbesondere arbeitet das Kapitel die Implikationen der Forschung über die Vererbung von Traumafolgen im Zusammenhang mit politischen und ethnischen Konflikten heraus. Dabei geht es auch darum, was Menschen, die langfristig Frieden sichern wollen („peace builder“), aus dem Gebiet der epigenetischen Vererbung lernen können und wie sie mit Wissenschaftler*innen zusammenarbeiten können, um Strategien und politische Entscheidungen mit biologischen Erkenntnissen zu bereichern und den Frieden zu fördern (Jawaid/Mansuy, 2021).

12.1 Einführung in die Epigenetik

Die Epigenetik ist ein Zweig der Biologie, der sich mit vererbbaren Veränderungen beschäftigt, die keine Veränderung der DNA-Sequenz beinhalten (siehe Walter/Gasparoni, Kap. 3). Man geht davon aus, dass diese Veränderungen durch eine Kombination aus chemischen Modifikationen der DNA (z. B. Hinzufügen von Methylmolekülen; DNA-Methylierung), ähnlichen Modifikationen von Histonen und Proteinen, die DNA-Moleküle umgeben, sowie RNA-Molekülen,[2] die den in DNA-Sequenzen vorhandenen genetischen Code weitergeben, übertragen werden (Bohacek/Mansuy, 2015).

12.1.1 DNA-Methylierung

DNA-Methylierung ist ein Prozess, bei dem Methylgruppen an DNA-Moleküle angehängt werden, die verhindern, dass die DNA-Expressionsmaschinerie[3] an die DNA binden kann. Sie wird typischerweise mit Gene-Silencing in Verbindung gebracht, also mit der Stilllegung von Genen, die folglich nicht mehr abgelesen werden (Bird, 2002; Klose/Bird, 2006). Gelegentlich und unter bestimmten Bedingungen kann die Methylierung jedoch auch die Genexpression fördern (Bahar Halpern et al., 2014). Die DNA wird durch komplexe Mechanismen in Reaktion auf verschiedene Expositionen dynamisch methyliert und demethyliert, was manchmal zu vorübergehend auftretenden Zwischen-

2 Histone sind die Proteine, um die die DNA im Chromosom aufgewickelt ist; Proteine, die DNA-Moleküle umgeben sind beispielsweise Transkriptionsfaktoren, die das Ablesen der DNA beeinflussen. RNA-Moleküle sind Nukleinsäuren, die im Prozess der Transkription entstehen, wenn die DNA abgelesen wird. Sie können selbst Aufgaben in Zellen übernehmen oder als Vorlage für die Proteinbiosynthese im Prozess der Translation dienen. Genauere Erläuterungen siehe im Text weiter unten.

3 Zur Expressionsmaschinerie gehören verschiedene Proteine, die an die DNA andocken müssen, um diese in RNA umschreiben, also transkribieren zu können. Die Methylierung der DNA verhindert, dass sich der Proteinkomplex bilden kann.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

formen führt, die ebenfalls unterschiedliche Auswirkungen haben können. Neuere Forschungen haben gezeigt, dass die Traumaexposition die DNA-Methylierung beeinflussen kann, sowohl generell für alle Gene als auch manchmal für einige spezifische Gene (Jawahar et al., 2015), was sie zu einem möglichen Mechanismus für langfristige und möglicherweise vererbte Auswirkungen von Traumata macht (Jawaid et al., 2021).

12.1.2 Histon-Modifikationen

Histone sind DNA-assoziierte Proteine, die die DNA umgeben und sie im Chromosom in einer fest verpackten, stillen (also nicht ablesbaren) Form halten können. Verschiedene Moleküle können jedoch die Affinität der Histonmoleküle zur DNA modifizieren und damit die Zugänglichkeit der DNA-Expressionsmaschinerie zur DNA verändern (Bannister/Kouzarides, 2011). Zu diesen Modifikationen gehört das Anhängen bestimmter Gruppen an die Histone: die Acetylierung (Anfügung einer Acetylgruppe), die Methylierung (Anfügung einer Methylgruppe), die Phosphorylierung (Anfügung einer Phosphorylgruppe), die Ubiquitinierung (Anfügung eines universellen Ubiquitin-Proteins) und die SUMOylierung (Anfügung von kleinen Ubiquitin-ähnlichen Modifikatoren) (Li et al., 2007). Einige dieser Modifikationen öffnen die Histone, was die Genexpression begünstigt, während andere das Histongeflecht um die DNA noch enger machen und dadurch die Genexpression verhindern (Peters/Schübeler, 2005; Cao/Yan, 2012; Cheng et al., 2014). Auch hier hat sich in Tiermodellen gezeigt, dass traumatischer Stress die Histone modifiziert, die die für Verhaltensreaktionen wichtigen Gene umgeben (Hunter et al., 2009; Reed et al., 2012). Präklinische Studien, die den Einsatz von Histon-Deacetylase(HDAC)-Inhibitoren, die die Histon-Acetylierung verstärken, in Trauma- und Angsttherapien nahelegen, liefern weitere Belege für die Annahme einer Rolle der Histonregulation während und nach traumatischem Stress (Whittle/Singewald, 2014).

12.1.3 RNA

RNA-Moleküle übertragen den genetischen Code, der in der Basensequenz der DNA-Moleküle vorhanden ist, auf Proteine. Jede Störung in diesem Prozess bietet eine weitere Möglichkeit, die Genexpression verändern, ohne den genetischen Code zu verändern. Die RNA-Moleküle, die die von der DNA codierte Information übertragen, werden als codierende RNAs bezeichnet, die durch einige andere RNAs, die keine genetische Information übertragen, reguliert werden können. Zwei Klassen von nicht-kodierenden RNAs (ncRNAs), kleine und lange ncRNAs, sind hier besonders relevant. Unter den kleinen RNAs wirken microRNAs (miRNAs) durch Abbau oder Unterdrückung von Boten-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

RNAs („messenger RNAs", mRNAs), die direkt von der DNA auf Basis des genetischen Codes produziert werden (Ha/Kim, 2014). Dagegen können lange ncRNAs (lncRNAs) die Funktionen von miRNAs stören und mit ihnen konkurrieren. Sie können auch die mRNA-Stabilität und -Prozessierung beeinflussen (Quinn/Chang, 2016). Sowohl miRNAs als auch lncRNAs wurden bei Versuchsmäusen mit der Übertragung der Langzeiteffekte einer Traumaexposition in Verbindung gebracht (Jawaid et al., 2021). Darüber hinaus haben Studien an PTBS-Patient*innen eine mögliche Beteiligung von miRNAs als Mediatoren und/oder Moderatoren der Auswirkungen von traumatischem Stress aufgezeigt (Snijders et al., 2017).

Alle diese epigenetischen Mechanismen wirken in verschiedenen Zellen des Körpers, einschließlich der Keimzellen, die auf die Fortpflanzung spezialisiert sind, wie Spermien und Eizellen. Die Aktivierung epigenetischer Signalwege in solchen Zellen könnte daher an der Übertragung der Auswirkungen eines Traumas auf die Nachkommenschaft beteiligt sein. Im folgenden Abschnitt erörtern wir die epigenetischen Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie durch traumatische oder stressige Expositionen in der Keimbahn modifiziert werden, und diskutieren die Bedeutung dieser Erkenntnisse.

12.2 Epigenetische Mechanismen in der Keimbahn

Ein frühes Lebenstrauma verändert bei Mäusen das Niveau der DNA-Methylierung von Genen, die an für die Stressregulation und kognitive Verarbeitung wichtigen Signalkaskaden beteiligt sind. Ähnliche Veränderungen in der DNA-Methylierung sind auch im Gehirn und im Sperma der Nachkommen vorhanden (Franklin et al., 2010), was darauf hindeutet, dass sie vom Vater auf die Nachkommen übertragen wurden.

Ebenso ist aus der Forschung an *D. melanogaster* (Fruchtfliege) und *C. elegans* (Regenwurm) bekannt, dass Umweltstressfaktoren chemische Modifikationen von Histonen und verwandten Proteinen verändern (Gaydos et al., 2014; Ciabrelli et al., 2017). Bei Nagetieren und Menschen werden jedoch die meisten Histone im Sperma durch eine andere Klasse von Proteinen ersetzt (Protamine genannt), weshalb der Beitrag der Histone zur epigenetischen Vererbung begrenzt sein könnte (Bohacek/Mansuy, 2015).

Heute ist RNA der wichtigste Faktor, dem eine kausale Rolle bei der Übertragung von erworbenen Merkmalen zugeschrieben wird. Spermien-RNA ist an der Übertragung von traumatischem Stress vom Vater auf die Nachkommenschaft beteiligt (Gapp et al., 2014a und 2020). So kann die Injektion von Spermien-RNA männlicher Mäuse, die im postnatalen Leben einem Trauma ausgesetzt waren, in befruchtete Kontrolleizellen die Verhaltens- und Stoffwechselsymptome bei den daraus entstehenden Mäusen und

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ihren Nachkommen nachbilden. In einigen Fällen kann die Injektion von 9 miRNAs, von denen bekannt ist, dass sie in Spermien durch adulten väterlichen Stress hochreguliert werden, den Spiegel des Stresshormons Corticosteron in den resultierenden Tieren verändern (Rodgers et al., 2015). Des Weiteren wurde gezeigt, dass Spermien-miRNAs für die Auswirkung von Environmental Enrichment (die Stimulierung des Gehirns durch die physische und soziale Umgebung) auf die Verbesserung der Kognition verantwortlich sind (Benito et al., 2018). Von diesem Beispiel ist auch bekannt, dass es die Übertragung einiger Auswirkungen der Traumata bei Mäusen verhindert (Gapp et al., 2016). Somit könnte die Spermien-RNA ein gemeinsamer Faktor für die Übertragung positiver und negativer Effekte von Lebenserfahrungen sein, ein Mechanismus, der neue Perspektiven für die Vererbung bietet.

12.3 Vererbung von Traumafolgen in Tiermodellen und beim Menschen

Es gibt immer mehr Belege dafür, dass die Auswirkungen von Trauma und Widrigkeiten in Tiermodellen auf nachfolgende Generationen übertragen werden können und die Keimbahn betreffen. Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die intergenerationale Übertragung der Auswirkungen von Trauma unabhängig von der Keimbahn sein kann und eine soziale Übertragung und der Erwerb von Verhaltens- oder physiologischen Mustern von den Eltern auf die Nachkommen möglich ist. Diese können jedoch epigenetische Faktoren z. B. im Gehirn einbeziehen. Aber die echte Vererbung der Auswirkungen von traumatischem Stress beinhaltet die Übertragung durch Keimzellen und impliziert epigenetische Mechanismen (Bohacek/Mansuy, 2015).

Bei Nagetieren beeinflusst ein Trauma das Verhalten und den Stoffwechsel nachfolgender Generationen durch komplexe epigenetische Mechanismen, die nur teilweise verstanden sind. Ähnliche Effekte können auch beim Menschen auftreten, aber dafür gibt es weniger Belege und das Wissen über involvierte Mechanismen ist sehr begrenzt. Der folgende Abschnitt fasst einschlägige Beweise (Evidenz) für die inter- und transgenerationale Vererbung der Auswirkungen von Traumata bei Tieren und Menschen zusammen.

12.3.1 Nagetiermodelle

In Studien zur Vererbung, z. B. zu Traumaeffekten, wird typischerweise eine Nomenklatur verwendet, bei der die Nachkommen, die aus der ersten genetischen Kreuzung hervorgehen, als F1 (filial/Nachkommen 1) bezeichnet werden und nachfolgende Ge-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

nerationen, die die Paarung von betroffenen (Trauma) F1 mit naiven Züchtungen oder betroffenen F1 beinhalten, als F2, F3 usw. In Tierversuchen wurde Trauma typischerweise durch die Störung oder Unterbrechung der mütterlichen Fürsorge oder durch die Konditionierung der Tiere auf unangenehme oder furchterregende Reize ausgelöst.

Bei Mäusen wurde eine Veränderung der mütterlichen Fürsorge durch Stress für das Muttertier während der Laktation mit einer verminderten sozialen Interaktion bei den Nachkommen in Verbindung gebracht, die auf eine suboptimale mütterliche Fürsorge zurückgeführt wird. Zusätzlich zu den Verhaltensanomalien wiesen die männlichen Nachkommen auch Veränderungen von Oxytocin und Corticosteron auf, zwei Hormonen, die in die Regulierung von Stress und sozialer Bindung bei Säugetieren involviert sind, während die weiblichen Nachkommen verändertes Prolaktin aufwiesen, ein Hormon, das für die Laktation wichtig ist (Babb et al., 2014). In ähnlicher Weise war die Auslösung einer postpartalen Depression (Wochenbettdepression) bei stillenden Müttern durch tagsüber gegenwärtige Stressfaktoren („daily restraint“) und nächtliche Beleuchtung mit der Vererbung von depressiven Verhaltensweisen und veränderten Stoffwechselwegen bei den F2-Nachkommen verbunden (Wu et al., 2016).

Unsere Versuchsanordnung der unvorhersehbaren Trennung von der Mutter („unpredictable maternal separation“) in Kombination mit unvorhersehbarem mütterlichen Stress („unpredictable maternal stress“ [MSUS]) ist eines der besten Modelle für transgenerationale Vererbung bei Mäusen (Franklin et al., 2010). Dieses Modell zeigt eine klare Keimbahnabhängigkeit, eine Ursache-Wirkungs-Beziehung und betrifft bis zu vier aufeinanderfolgende Nachkommengenerationen (van Steenwyk et al., 2018). Bei diesem Paradigma werden neugeborene Mäusejunge (F1) traumatischem Stress ausgesetzt, indem sie unvorhersehbar von ihrer Mutter (F0) getrennt werden. Während der Trennung wird auch die Mutter unvorhersehbarem Stress ausgesetzt. Diese chronische traumatische Exposition während der ersten zwei Lebenswochen hinterlässt bei den Nachkommen langanhaltende Effekte auf die Verhaltensreaktion, von denen einige über mehrere Generationen an die Nachkommen weitergegeben werden. F2-, F3- und in einigen Fällen F4-MSUS-Mäuse zeigen depressionsähnliche Verhaltensweisen, veränderte Reaktionen auf widrige Umweltbedingungen, ein risikofreudigeres Verhalten und beeinträchtigte soziale Fähigkeiten (Franklin et al., 2010; Franklin et al., 2011). F2-Tiere haben auch kognitive Defizite, die mit Veränderungen der synaptischen Plastizität (also der Verbindungen von Nervenzellen untereinander und der Reizübertragung) sowie der serotonergen Schaltkreise (also der hormonellen Steuerung) einhergehen (Bohacek et al., 2015; Razoux et al., 2017). Neben dem Verhalten ist auch der Glukose- und Fettstoffwechsel der Nachkommen durch MSUS verändert (van Steenwyk et al., 2020).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Widrigkeiten im Erwachsenenleben können auch zu Verhaltensdefiziten führen, die auf die Nachkommen übertragen werden können. Chronischer Stress, der durch die Störung der sozialen Hierarchie bei erwachsenen Mäusen ausgelöst wird, verändert das Sozialverhalten über drei Generationen hinweg (Saavedra-Rodríguez/Feig, 2013). Chronische soziale Niederlagen können auch depressive Verhaltensweisen bei den Nachkommen (F1) von gestressten männlichen Mäusen (F0) nach sich ziehen. Einige dieser Effekte konnten durch In-vitro-Fertilisation (IVF) übertragen werden, was auf ihre Abhängigkeit von Keimzellen hindeutet (Dietz et al., 2011). In ähnlicher Weise konnte die Traumatisierung von Mäusen, indem sie unerwünschten Gerüchen ausgesetzt wurden, eine Verhaltensempfindlichkeit gegenüber dem Geruch in ihren F2- und F3-Nachkommen auslösen, die von Veränderungen in ihrem olfaktorischen (den Geruchssinn betreffenden) System begleitet wurde und Keimbahnabhängigkeit zeigte (Dias/Ressler, 2013). Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse stark auf eine keimbahnabhängige Übertragung der Auswirkungen von Traumata über Generationen hinweg hin.

12.3.2 Humanstudien

Die Weitergabe der Auswirkungen von Traumata über Generationen hinweg beim Menschen ist schon lange Gegenstand von Interesse. Aber erst in jüngster Zeit wird eine epigenetische Grundlage einer solchen Übertragung in Betracht gezogen (siehe Rheinberger/Müller-Wille, Kap. 11, sowie zur skeptischen Gegenposition Alex/Winkler, Kap. 13). Aufgrund des Mangels an kausalen Zusammenhängen und mechanistischen Erklärungen wurden jedoch viele Spekulationen über die epigenetische Vererbung beim Menschen angestellt (Jawaid et al., 2018; Jawaid et al., 2021).

Wie bei Tieren scheint auch beim Menschen ein frühes Trauma eines Elternteils ein entscheidender Faktor für das Verhalten der Nachkommen zu sein. Geringe mütterliche Bindung und mütterlicher Stress wurden in einer deutschen Studie mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung bei den Kindern von betroffenen Personen in Verbindung gebracht (Infurna et al., 2016). Eine schwedische Studie zeigte, dass der elterliche Tod während der Vorpubertät von Jungen mit Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht ihrer Kinder verbunden war (Vågerö/Rajaleid, 2017).

Die Erfahrung von Völkermord und Gewalt ist ein weiterer Auslöser für eine mögliche Übertragung von Psychopathologien auf die Kinder traumatisierter Personen. Einige ältere Berichte wiesen auf erhöhte psychiatrische Erkrankungen bei Kindern von Holocaust-Überlebenden hin (Barocas/Barocas, 1979). Studien aus der Gruppe von Rachel Yehuda haben deutliche neuropsychiatrische Beeinträchtigungen bei den Nachkommen und Enkeln von Holocaust-Überlebenden gezeigt und erste Hinweise darauf

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

geliefert, dass dies mit einer Veränderung der DNA-Methylierung in einem bestimmten Gen (FK506-Bindungsprotein 5) einhergeht, das beim Menschen die Empfindlichkeit gegenüber Stresshormonen reguliert (Yehuda et al., 2016). Die Nachkommen von Holocaust-Überlebenden, insbesondere von weiblichen Überlebenden, zeigen eine erhöhte Anfälligkeit für eine posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) und haben zu Beginn der Studie niedrigere Werte des Stresshormons Cortisol, ein Effekt, der bereits bei PTBS beobachtet wurde (Yehuda et al., 1998; Yehuda et al., 2000; Yehuda et al., 2008). Die elterliche Exposition gegenüber dem Völkermord in Kambodscha und Ruanda wurde mit erhöhter Angst und Depression bei den Nachkommen in Verbindung gebracht (Field et al., 2013; Rieder/Elbert, 2013).

Neben Völkermord ist Vertreibung eine weitere traumatische Erfahrung, die mit der intergenerationalen Vererbung von Verhaltensstörungen beim Menschen verbunden sein könnte. Kinder von Personen, die nach Zwangsvertreibung eine PTBS entwickelten, zeigen eine implizite Vermeidung von vertreibungsbezogenen Reizen wie emotionalen Wörtern, z. B. Krieg, Tod (sog. emotionale Stroop-Aufgabe) (Wittekind et al., 2010). In ähnlicher Weise wurden bei lateinamerikanischen Einwanderern in die USA einige Symptome von traumatischem Stress an die Nachkommen weitergegeben (Phipps/Degges-White, 2014). Eine schwedische Studie kam zu dem Ergebnis, dass Kinder von Einwanderern, die Folter ausgesetzt waren, ebenfalls vermehrt depressive und somatisierende (psychische Ursachen habende körperliche) Symptome aufweisen (Daud et al., 2005). Eine neuere Studie über die Kinder von finnischen Evakuierten während des Zweiten Weltkriegs zeigte ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Krankenhausaufenthalte bei Frauen, deren Mütter evakuiert wurden, im Vergleich zu denen, deren Mütter nicht evakuiert wurden (Santavirta et al., 2018).

Auch ein Kriegstrauma wurde als ein wichtiger Stressfaktor vorgeschlagen, der zu vererbbaren Verhaltensstörungen beim Menschen führt. Die Nachkommen von Veteranen des Zweiten Weltkriegs (Rosenheck, 1986) und des Vietnamkriegs (Glenn et al., 2002) zeigen Gewalttätigkeit und Feindseligkeit, die eng mit der Intensität und Dauer der Erfahrung von Kriegstraumata bei ihren Eltern korrelieren. In ähnlicher Weise zeigen Kinder von Veteranen des serbisch-bosnischen Konflikts eine Vielzahl von Entwicklungs-, Verhaltens- und emotionalen Problemen (Klaric et al., 2008). Darüber hinaus zeigte eine aktuelle Studie über die Nachkommen von Kriegsgefangenen des amerikanischen Bürgerkriegs eine erhöhte Sterblichkeit bei den männlichen Nachkommen (Costa et al., 2018).

Während es schwierig ist, mechanistische Beweise für die Keimbahnabhängigkeit der Übertragung der Auswirkungen von Traumata beim Menschen zu liefern, sind zwei Studien bemerkenswert, die zeigen, dass das Keimbahnepigenom durch Traumaexposi-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

tion beim Menschen verändert werden kann. Die erste Studie lieferte zum ersten Mal den Beweis, dass bestimmte miRNAs im Sperma von Männern verändert sind, die höhere Punktzahlen in einem Fragebogen zu negativen Kindheitserfahrungen aufwiesen (Dickson et al., 2018). Die zweite Studie ist unsere laufende Untersuchung von epigenetischen Markern in Körperflüssigkeiten von Kindern, die ihren Vater verloren haben und von der Mutter getrennt in einem Waisenhaus leben. Dabei zeigten sich Veränderungen in einer Reihe von Serum-miRNAs, von denen bekannt ist, dass sie in die Verhaltens- und Stoffwechselregulation involviert sind (Jawaid et al., 2021).

Mit der rasch anwachsenden Zahl an epidemiologischen Studien und jüngsten Nachweisen, die epigenetische Veränderungen in Körperflüssigkeiten und Sperma von traumaexponierten Bevölkerungsgruppen zeigen, wird es zunehmend plausibel, dass Auswirkungen von Trauma beim Menschen übertragbar sind. Dies bedeutet, dass die Auswirkungen des Traumas von exponierten Eltern auf die Kinder übertragen werden können. In dem Fall ist es wichtig zu überlegen, welches die potenziellen Mediatoren sind, die die Auswirkungen des Traumas in die Keimbahn tragen.

12.4 Die Rolle des Blutes bei der Übertragung der Auswirkungen von Traumaexposition und Krankheitsanfälligkeit

Während Veränderungen im Epigenom der Keimbahn als Vektoren (Überträger) für die Vererbung der Auswirkungen von Traumata vorgeschlagen wurden, bleibt unbekannt, wie Auswirkungen von Traumata, die im Gehirn aktiviert werden, in reproduktive Zellen getragen werden. Eine entscheidende Rolle könnten hier lösliche Faktoren im Blut spielen, die mit Zellen in den Keimdrüsen kommunizieren könnten. Diese Faktoren werden möglicherweise vom Gehirn oder anderen Organen in Reaktion auf Stress freigesetzt und wirken über Rezeptoren wie adrenerge (Adrenalin enthaltende oder darauf reagierende) Rezeptoren, MR (Mineralocorticoid Receptor), Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Rezeptoren oder Arginin-Vasopressin-Rezeptoren, die auf Keimzellen vorhanden sind (Adeoya-Osiguwa et al., 2006; Fiore et al., 2006; Naz, 2006; Kwon et al., 2013).

Unter diesen zirkulierenden Faktoren könnten Hormone eine Rolle spielen, da bekannt ist, dass ein Trauma das zirkulierende hormonelle Milieu verändert, und gezeigt wurde, dass eine Hormonbehandlung den ncRNA-Gehalt von Spermien verändert (Short et al., 2016). Zytokine (Wachstum und Zelldifferenzierung regulierende Proteine) stellen weitere wichtige zirkulierende Faktoren dar, die zu berücksichtigen sind, da sie

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

die Barrieren im Körper regulieren können (Pan et al., 2011). Zytokinrezeptoren können auch auf Keimzellen nachgewiesen werden (Naz, 2006).

Die prominentesten Kandidaten für die Übertragung von Traumasignaturen auf die Keimbahn könnten unserer Meinung nach jedoch zirkulierende RNAs und Stoffwechselprodukte (Metabolite) sein. Zirkulierende RNAs, insbesondere ncRNAs, sind in verschiedenen Körperflüssigkeiten biologisch aktiv und werden entweder verpackt in extrazellulären Vesikeln (EVs) oder in Verbindung mit Lipoproteinen oder Argonaute-Proteinen transportiert. Interessanterweise ist der Fettstoffwechsel, der in vielen Transgenerationsmodellen konsistent verändert ist, eng mit Lipoproteinen sowie mit extrazellulären Vesikeln verbunden. Zwei Drittel aller solcher Vesikel stammen bei Säugetieren aus dem Fettgewebe (Thomou et al., 2017), während Lipoproteinmoleküle bekanntermaßen RNAs tragen (Vickers et al., 2011). Darüber hinaus zeigt unsere laufende Studie bei Mäusen und Menschen vergleichbare Veränderungen in Lipoproteinen und zirkulierenden ncRNAs nach einem frühen Lebenstrauma (Jawaid et al., 2021).

Ein weiterer wichtiger Überträger von Signalen an die Keimbahn könnten zirkulierende Stoffwechselprodukte sein. Eine sich bemerkenswerterweise überschneidende Anzahl an zirkulierenden Stoffwechselprodukten ist bei Mäusen und Menschen nach einem frühen Lebenstrauma verändert. Wichtig ist, dass diese Metaboliten die nukleäre (im Kern stattfindende) Rezeptorsignalübertragung in den Keimzellen verändern können (van Steenwyk et al., 2020).

Eine mögliche Rolle von Blut als Übertragungsmedium für die Auswirkungen von Traumata auf die Keimbahn hat wichtige Implikationen für die Übertragung von Krankheitsanfälligkeit beim Menschen. Darüber hinaus ergeben sich daraus auch potenzielle Möglichkeiten zur Intervention, da Überträger im Blut für Diagnostik und Therapeutik anvisiert werden können. Dies ist auch relevant für die Betrachtung möglicher Implikationen der epigenetischen Übertragung der Auswirkungen von Traumata auf die Gesellschaft.

12.5 Zur Bedeutung der epigenetischen Vererbungsforschung für die Gesellschaft

Die Vorstellung, dass traumatische Erfahrungen lang anhaltende Folgen für die geistige und körperliche Gesundheit und das Wohlbefinden der betroffenen Menschen und möglicherweise ihrer Kinder und Enkelkinder haben können, hat weitreichende Folgen für die menschliche Zivilisation und Gesellschaft. Zahlreiche religiöse, politische und ethnische Konflikte haben in den letzten hundert Jahren alle Ecken der Welt heimgesucht, und das Bild ist auch heute noch düster, mit gewaltsamen Konflikten, die viele

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Länder betreffen, von Afghanistan bis Kamerun, Nigeria bis Palästina, Pakistan bis Syrien, Ukraine bis Jemen. Neben den Folgen für die lokale Zivilbevölkerung sind auch Militärangehörige und ihre Familien chronisch Traumata ausgesetzt. Abgesehen von direkten Kriegseinsätzen können auch Vertreibung, erzwungene Familientrennung, ethnische Gewalt und Naturkatastrophen traumatisch sein. Neuere Forschungen haben epigenetische Veränderungen bei Menschen identifiziert, die Völkermorden in Afrika oder dem Holocaust ausgesetzt waren, aber unser Wissen ist noch begrenzt und es wurden keine Studien zu gegenwärtigen Konflikten durchgeführt. Bemühungen um Präventiv- und Abhilfemaßnahmen in betroffenen Bevölkerungsgruppen sind ebenfalls begrenzt, und es gibt keine routinemäßige psychologische oder metabolische Beurteilung der betroffenen Kinder.

Um das Potenzial der präklinischen Forschung an Tiermodellen für ein besseres Verständnis der medizinischen Auswirkungen menschlicher Konflikte zu veranschaulichen, nehmen wir das Beispiel einer aktuell schwierigen Situation in Nordamerika: die Familientrennungskrise an der Grenze zwischen den USA und Mexiko im Jahr 2018, die für viele Familien verheerende Lebensumstände geschaffen hat. In wissenschaftlichen Kreisen wurde Besorgnis über die langfristigen Folgen einer solchen Inhaftierung auf die psychische und physische Gesundheit der der Trennung ausgesetzten Kinder geäußert (Danaher, 2018). Diese Situation hatte viele Ähnlichkeiten mit einem Mausmodell für frühes Trauma, das eine Vererbung von Verhaltens- und Stoffwechselsymptomen über Generationen hinweg zeigt (das MSUS-Modell). Dieses Modell legt nahe, dass es lebenslange Folgen der elterlichen Trennung und Inhaftierung nicht nur für diese Kinder, sondern auch für ihre Nachkommen geben könnte. Wenn man die Erkenntnisse aus solchen Mausstudien auf die Situation der inhaftierten Kinder überträgt, kann man davon ausgehen, dass deren Kinder oder sogar Enkelkinder im Erwachsenenalter ein Risiko für Stoffwechselstörungen und Psychopathologien wie Depressionen und erhöhte Risikobereitschaft haben könnten, die ihr Leben beeinträchtigen würden. Wir selbst haben kürzlich eine Studie an Kindern durchgeführt, die in SOS-Kinderdörfern in Pakistan leben. Diese Kinder haben ein Trauma in Form von Verlust des Vaters und Trennung von der Mutter erlebt und weisen erhöhte Ängstlichkeit, pro-depressive Symptome und Aufmerksamkeitsdefizite sowie verminderte High-Density-Lipoproteine im Blut auf. Darüber hinaus sind einige miRNAs, von denen bekannt ist, dass sie im Serum von Mäusen durch frühe Traumata verändert werden, im Serum dieser Kinder in ähnlicher Weise verändert, was darauf hindeutet, dass molekulare Signalwege, die mit dem Fettstoffwechsel und nicht-kodierenden RNAs in Verbindung stehen, bei Traumata in Mäusen und Menschen erhalten bleiben (Jawaid et al., 2021). Die weitreichenden Verhaltens-, Stoffwechsel- und molekularen Störungen bei diesen Kindern lassen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

vermuten, dass sie in ihrem Erwachsenenleben oder sogar ihre Nachkommen eine Anfälligkeit für zahlreiche gesundheitliche Komplikationen aufweisen könnten. In der Tat führt die Anzüchtung von keimzellähnlichen Zellen in Kultur mit dem Serum dieser Kinder zu einer Übertragung einiger molekularer Veränderungen auf die angezüchteten Zellen, was die Möglichkeit nahelegt, dass das Erbe ihrer schmerzhaften Erfahrungen bestehen bleibt (Curry, 2019).

Die biologischen Wege, über die die Auswirkungen eines Traumas von den Eltern auf die Kinder übertragen werden können, sind nur teilweise verstanden. Während Keimzellen wahrscheinlich dazu beitragen, da sie epigenetische Veränderungen aufweisen, die an die Nachkommen weitergegeben werden, können andere biologische Substanzen wie Körperflüssigkeiten wahrscheinlich ebenfalls dazu beitragen. Die Muttermilch während der Stillzeit ist ein Kandidat. Studien an Mäusen, Primaten und Menschen haben gezeigt, dass Mütter während der Stillzeit biologisch aktive Stoffe übertragen, die die Gehirnentwicklung, das Verhalten und das Temperament ihrer Nachkommen beeinflussen können (Liu et al., 2014; Hinde et al., 2015). Dies könnte für schwangere und stillende Mütter in Konfliktregionen und für Frauen, die in friedenssichernden Kräften dienen, von Bedeutung sein.

Obwohl eine Traumaexposition insgesamt schädlich für die betroffenen Individuen ist, kann sie unter bestimmten Bedingungen zur Entwicklung von adaptiven Verhaltensweisen führen, die für sie und ihre Nachkommen von Vorteil sind. Bei Mäusen gibt es Belege dafür, dass adaptive Verhaltensweisen wie verbesserte Verhaltensflexibilität und zielgerichtete Reaktionen bei traumaexponierten Individuen und ihren Nachkommen auftreten und ihnen helfen können, besser mit herausfordernden Situationen umzugehen (Gapp et al., 2014b). Ebenso hat eine Studie am Menschen gezeigt, dass Enkelkinder von Immigrant*innen bessere akademische Leistungen haben als Kinder der dritten oder vierten Generation (Duong et al., 2016). Es sind jedoch weitere Studien der Mechanismen erforderlich, um die Wege zu identifizieren, die die Übertragung resilienter (widerstandsfähiger) Verhaltensweisen auf die Nachkommenschaft bewirken, und um herauszufinden, ob irgendeine Maßnahme eine solche „positive Übertragung" nach einer Traumaexposition begünstigen könnte. Von besonderer Bedeutung ist der optimale Zeitpunkt für eine effiziente Intervention.

12.6 Günstige Zeitfenster

Mit den neuen Erkenntnissen über die durch Trauma veränderten molekularen Signalwege und die potenziellen Mechanismen für deren Vererbung ist es nun möglich, Verhaltensinterventionen, Nahrungsergänzung und/oder pharmakologische Inter-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ventionen bei traumaexponierten Bevölkerungsgruppen in Betracht zu ziehen. Tierstudien deuten darauf hin, dass die Übertragung einiger Traumafolgen auf die Nachkommen verhindert wird, wenn traumabetroffene Männchen vor der Empfängnis in ein reichhaltigeres Lebensumfeld (z. B. einen großen Käfig mit Spielzeug, Laufrädern und einem Labyrinth) versetzt werden (Gapp et al., 2016). Darüber hinaus können einige Gehirnmoleküle, von denen bekannt ist, dass sie die soziale Bindung erhöhen, wie z. B. Oxytocin und Vasopressin, die intergenerationalen Effekte von chronischem sozialen Stress bei Mäusen rückgängig machen. Weibliche F2-Nachkommen von Müttern, die solchem Stress ausgesetzt waren, haben erhöhte sich wiederholende Handlungen und Denkstörungen und ängstliche Verhaltensweisen sowie Defizite im Sozialverhalten. Die Behandlung von F1-Muttertieren mit Oxytocin nach chronischem sozialem Stress verhindert die Weitergabe von repetitivem und ängstlichem Verhalten an die F2-Nachkommen, während die intranasale Vasopressin-Behandlung bei F1-Muttertieren positive Auswirkungen auf Verhaltensdefizite und Ängstlichkeit zeigte (Murgatroyd et al., 2016).

Trotz dieser begrenzten Evidenz geben diese Studien Anlass zur Hoffnung, dass die Übertragung von Traumasymptomen beim Menschen teilweise vermeidbar sein könnte. Die Herausforderung besteht darin, solche ermutigenden Aspekte aus Tierstudien zu nutzen, um klinische und soziale Interventionen zu entwerfen, die die Übertragung von Traumasymptomen beim Menschen verhindern. Um sich dies besser vorstellen zu können und mögliche Zeitfenster für Interventionen zu identifizieren, werden wir das hypothetische Beispiel von Kriegswaisen aus einer Konfliktregion ohne elterliche Fürsorge, die chronisch widrigen Bedingungen ausgesetzt sind, verwenden. Basierend auf unserer Arbeit an Mäusen und Menschen mit frühkindlichen psychologischen Traumata lässt sich vorhersagen, dass ein betroffenes Kind eine größere Anfälligkeit für psychische und körperliche Störungen zeigt und diese Anfälligkeiten schließlich an seine eigenen Kinder weitergeben könnte.

Möglicherweise hilfreiche Interventionen umfassen:

1. Ein Ansatzpunkt für eine Intervention könnte ein psychologisches Screening des Kindes sein, gefolgt von einer geeigneten psychologischen Therapie und Nahrungsergänzung. Die psychologische Intervention könnte eine multimodale (auf vielfältige Art und Weise erfolgende) Stimulation beinhalten, ein Äquivalent zu besseren Lebensbedingungen (Environmental Enrichment), die bei Nagetieren eingesetzt werden.
2. Laufende Screenings und Interventionen könnten hilfreich sein, wenn das Kind erwachsen wird und eine Elternschaft plant. Die Screenings könnten Keimbahn-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

untersuchungen auf epigenetische Signaturen von Traumata beinhalten, von denen bekannt ist, dass sie im Erwachsenenalter fortbestehen und mit spezifischen Störungsbildern der Phänotypen bei den Nachkommen in Verbindung gebracht werden.

3. Die Nachkommen der anfänglichen Kriegswaisen könnten dann auf atypische Verhaltensweisen und neuropsychiatrische und/oder metabolische Anomalien untersucht werden, die aus der epigenetischen Analyse der elterlichen Keimbahn vorhergesagt werden könnten, und es könnte ihnen, wo nötig, eine angemessene Behandlung angeboten werden.

Es ist bemerkenswert, dass keine dieser Interventionen bisher am Menschen getestet wurde, weshalb eine sorgfältige Beurteilung und Bewertung erforderlich ist, bevor sie in der Praxis umgesetzt werden können. Die Umsetzung solcher Interventionen könnte mit zahlreichen Herausforderungen verbunden sein, angefangen bei der Frage, welche Plattform (Methode) für ein breit angelegtes Screening psychischer Beeinträchtigungen bei traumatisierten Personen verwendet werden soll, bis hin zu ethischen Erwägungen im Zusammenhang mit der Bewertung von Keimbahnuntersuchungen. Die moralischen und sozialen Implikationen solcher Eingriffe und die Verantwortung jedes Einzelnen für seine eigene Gesundheit und die Gesundheit seiner Nachkommen sind wichtige Fragen, die einer Reflexion bedürfen. Organisationen, die auf globaler Ebene arbeiten, wie die Weltgesundheitsorganisation (WHO), die Vereinten Nationen, das Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen (UNICEF) und das Flüchtlingshilfswerk der Vereinten Nationen (UNHCR), könnten eine wichtige Rolle bei der Befürwortung und Umsetzung dieser Interventionen in instabilen und konfliktträchtigen Regionen spielen. Vorstellbar ist, dass zukünftig im klinischen Umfeld ein strenges Screening für Trauma anhand von psychologischen und neu entstehenden molekularen Biomarkern eingesetzt wird, um die Langzeitfolgen in gefährdeten Gemeinschaften, wie z. B. bei Immigrant*innen, vorherzusagen. Anschließend könnte man Personen, die epigenetische Signaturen der Traumaexposition tragen, sowie ihren Nachkommen in Zukunft Beratung, Prophylaxe und/oder Therapie anbieten (Jawaid et al., 2021).

Einige bemerkenswerte Beispiele für soziale Initiativen, die sich als hilfreich erweisen könnten, um die Ausbreitung von Traumasymptomen bei Menschen zu verhindern und/oder zu reduzieren, bieten die Empfehlungen des Europarats für Einwandererpopulationen[4] und die Beratungsinitiative für Genesung und Wohlbefinden des Minis-

4 Siehe unter: https://www.coe.int/t/democracy/migration/ressources/recommendations-resolutions_en.asp [12.05.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

teriums für Jugendentwicklung in Neuseeland,[5] die nach dem Anschlag in Christchurch 2019 ins Leben gerufen wurde. Die Programme nutzen auf positiver Psychologie basierende Maßnahmen, um die Integration von Flüchtlingen zu verbessern bzw. Menschen bei der Bewältigung von Traumata zu helfen. Ein wichtiger Aspekt könnte hier die Einbeziehung der Bewertung von epigenetischen Traumamarkern in Körperflüssigkeiten (Blut, Speichel etc.) sein, die durch die Zeit gemessen werden könnten, um zu testen, ob solche Interventionen die epigenetischen Veränderungen aufgrund von Traumaexposition reduzieren können.

Neben der Vorbeugung oder Verringerung der Folgen von Traumaexposition können die Erkenntnisse aus der epigenetischen Forschung genutzt werden, um die Menschenrechte zu fördern und die Faktoren, die zu Trauma und Viktimisierung führen, zu verringern. Beim Menschen liegt Gewalt oft in der Familie (Black et al., 2010), was darauf hindeutet, dass gewalttätiges oder ausgrenzendes Verhalten auch genetisch oder epigenetisch vererbt werden kann. Wenn dies zutrifft kann angesichts dessen, dass epigenetische Faktoren modifizierbar sind, die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, die Übertragung solcher Verhaltensweisen durch Einwirkung auf das Epigenom zu mildern.[6] Beispielsweise könnte versucht werden, die Auswirkungen von Traumata auf Gehirn und Körper durch Interventionen auf Basis von virtueller Realität (VR) zu verbessern. Es könnte auch in Konfliktsituationen in gewalttätigen Gemeinschaften nützlich sein, um das Einfühlungsvermögen von Führungspersönlichkeiten in Gemeinschaften zu erhöhen und/oder ihre negativen Vorurteile gegenüber Personen anderer Ethnien abzubauen (Segal et al., 2017). Eine andere Idee könnte sein, VR-Module zu konstruieren, in denen Personen virtuell miterleben können, wie sie selbst und ihre Familienmitglieder einer rassifizierten Menschengruppe angehören, gegen die sie sonst Vorbehalte haben. Es wird interessant sein zu sehen, ob solche Interventionen erfolgreich sind, zu langfristigen epigenetischen Veränderungen führen und möglicherweise vererbbare positive Effekte haben. Dies ist sehr wahrscheinlich, da epigenetische Faktoren durch zelluläre und Gehirnaktivität modifizierbar sind. Es liegt in der Verantwortung der wissenschaftlichen Gemeinschaft, damit zu beginnen, die Machbarkeit und Anwendbarkeit solcher Interventionen zur Förderung der Menschenrechte zu bewerten.

5 Siehe unter: https://www.myd.govt.nz/resources-and-reports/recovery-and-wellbeing-advice.html [12.05.2021].

6 Siehe unter: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.32388 [12.05.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

12.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die wissenschaftliche Forschung des letzten Jahrzehnts hat gezeigt, dass die Folgen von Traumaexposition vererbbar sein können. Es wurde begonnen, die Rolle epigenetischer Faktoren als potenzielle Vermittler solcher Übertragungen und die molekularen Komponenten, die für ihre Induktion in Keimzellen verantwortlich sind, zu untersuchen. Aber viele Fragen und Herausforderungen sind auf diesem Gebiet noch nicht geklärt. Erstens müssen die Art, der Schweregrad und das Ausmaß der Symptome bei den Nachkommen von Personen, die einem Trauma ausgesetzt waren, sorgfältig untersucht werden, da sie wahrscheinlich nicht nur psychische, sondern auch körperliche Störungen umfassen. Zweitens müssen individuelle Unterschiede in der Ausprägung und Übertragung von Symptomen sorgfältig untersucht werden. Zunehmende Hinweise aus Humanstudien deuten darauf hin, dass nur ein Bruchteil der Individuen nach einer Traumaexposition eine PTBS entwickelt, während einige wenige Individuen resilienter werden (ein Phänomen, das als posttraumatisches Wachstum beschrieben wird [Horn et al., 2016]). Es ist möglich, dass die übertragenen Eigenschaften bei traumasensiblen und resilienten Individuen unterschiedlich sind. Drittens sollten zugängliche biologische Flüssigkeiten wie Speichel, Blut und Sperma bei traumatisierten Menschen und idealerweise auch bei deren Nachkommen analysiert werden, um festzustellen, ob die in Tiermodellen beobachteten Veränderungen auch beim Menschen vorkommen.

Schließlich empfehlen wir die Bildung von Think Tanks, die Friedensaktivist*innen, Biolog*innen, Kliniker*innen und Soziolog*innen zusammenbringen, um wissenschaftliche Erkenntnisse in konkrete langfristige humanitäre Bemühungen und politische Rahmenbedingungen umzusetzen. Es ist auch dringend notwendig, dass Friedens- und Menschenrechtsaktivist*innen die verfügbaren Foren nutzen, um die Öffentlichkeit über die Auswirkungen von Traumata über Generationen hinweg zu informieren und so die Öffentlichkeit für das Problem zu sensibilisieren. Jede/r, die/der Zeug*in eines traumatisierten Kindes wird, sollte wissen, dass Trauma andauert, sich ausbreitet, den ganzen Körper betrifft und übertragbar ist. Der einzige bekannte Weg, um zu verhindern, dass Generationen von Opfern unter einem Trauma leiden, ist der Aufbau einer Gesellschaft, die auf Frieden basiert.

Danksagung
Wir danken den Mitgliedern des Labors für Neuroepigenetik (Universität Zürich/ETH Zürich) für konstruktives Feedback zum Entwurf dieses Artikels.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

12.8 Literaturverzeichnis

Adeoya-Osiguwa, S. A. et al. (2006): Identification of functional Alpha2- and Beta-Adrenergic receptors in mammalian spermatozoa. In: Human Reproduction 21(6): 1555–1563.

Babb, J. A. et al. (2014): Transgenerational effects of social stress on social behavior, corticosterone, oxytocin, and prolactin in rats. In: Hormones and Behavior 65(4): 386–393.

Bahar Halpern, K. et al. (2014): Paradoxical role of DNA methylation in activation of FoxA2 gene expression during endoderm development. In: Journal of Biological Chemistry 289(34): 23882–23892.

Bannister, A. J./Kouzarides, T. (2011): Regulation of chromatin by histone modifications. In: Cell Research 21(3): 381–395.

Bird, A. (2002): DNA methylation patterns and epigenetic memory. In: Genes and Development 16(1): 6–21.

Black, D. S. et al. (2010): A further look at the intergenerational transmission of violence: Witnessing interparental violence in emerging adulthood. In: Journal of Interpersonal Violence 25: 1022–1042.

Bohacek, J./Mansuy, I. M. (2015): Molecular insights into transgenerational non-genetic inheritance of acquired behaviours. In: Nature Reviews Genetics 16(11): 641–652.

Bohacek, J. et al. (2015): Pathological brain plasticity and cognition in the offspring of males subjected to postnatal traumatic stress. In: Molecular Psychiatry 20: 621–631.

Cao, J./Yan, Q. (2012): Histone ubiquitination and deubiquitination in transcription, DNA damage response, and cancer. In: Frontiers in Oncology 2: 26.

Cheng, J. et al. (2014): SUMOylation of MeCP2 is essential for transcriptional repression and hippocampal synapse development. In: Journal of Neurochemistry 128(6): 798–806.

Ciabrelli, F. et al. (2017): Stable polycomb-dependent transgenerational inheritance of chromatin states in Drosophila. In: Nature Genetics 49(6): 876–886.

Costa, D. L. et al. (2018): Intergenerational transmission of paternal trauma among US Civil War ExPOWs. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 115: 11215–11220.

Curry, A. (2019): A painful legacy. In: Science 365: 212–215.

Danaher, F. (2018): The suffering of children. In: New England Journal of Medicine 379: e4.

Daud, A. et al. (2005): Children in families of torture victims: Transgenerational transmission of parents' traumatic experiences to their children. In: International Journal of Social Welfare 14(1): 23–32.

Dias, B. G./Ressler, K. J. (2013): Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. In: Nature Neuroscience 17(1): 89–96.

Dickson, D. A. et al. (2018): Reduced levels of miRNAs 449 and 34 in sperm of mice and men exposed to early life stress. In: Translational Psychiatry 8: 101.

Dietz, D. M. et al. (2011): Paternal transmission of stress-induced pathologies. In: Biological Psychiatry 70(5): 408–414.

Duong, M. T. et al. (2016): Generational differences in academic achievement among immigrant youths: A meta-analytic review. In: Review of Educational Research 86: 3–41.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Field, N. P. et al. (2013): Parental styles in the intergenerational transmission of trauma stemming from the Khmer Rouge Regime in Cambodia. In: American Journal of Orthopsychiatry 83(4): 483–494.
Fiore, C. et al. (2006): Identification of the mineralocorticoid receptor in human spermatozoa. In: International Journal of Molecular Medicine 18(4): 649–652.
Franklin, T. B. et al. (2010): Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. In: Biological Psychiatry 68(5): 408–415.
Franklin, T. B. et al. (2011): Influence of early stress on social abilities and serotonergic function across generations in mice. In: PLOS ONE 6: 21842.

Gapp, K. et al. (2014a): Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. In: Nature Neuroscience 17(5): 667–669.
Gapp, K. et al. (2014b): Early life stress in fathers improves behavioural flexibility in their offspring. In: Nature Communications 5: 5466.
Gapp, K. et al. (2016): Potential of environmental enrichment to prevent transgenerational effects of paternal trauma. In: Neuropsychopharmacology 41: 2749–2758.
Gapp, K., et al. (2020): Alterations in sperm long RNA contribute to the epigenetic inheritance of the effects of postnatal trauma. In: Molecular Psychiatry 25: 2162–2174.
Gaydos, L. J. et al. (2014): H3K27me and PRC2 transmit a memory of repression across generations and during development. In: Science 345(6203): 1515–1518.
Ginzburg, K. et al. (2010): Comorbidity of posttraumatic stress disorder, anxiety and depression: A 20-year longitudinal study of war veterans. In: Journal of Affective Disorders 123(1-3): 249–257.
Glenn, D. M. et al. (2002): Violence and hostility among families of Vietnam veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. In: Violence and Victims 17(4): 473–489.

Ha, M./Kim, V. N. (2014): Regulation of MicroRNA biogenesis. In: Nature Reviews Molecular Cell Biology 15(8): 509–524.
Harvey, A. et al. (1979): Wounds of the fathers: The next generation of Holocaust victims. In: International Review of Psycho-Analysis 1: 331–340.
Hinde, K. et al. (2015): Cortisol in mother's milk across lactation reflects maternal life history and predicts infant temperament. In: Behavioral Ecology 26: 269–281.
Horn S.R. et al. (2016): Understanding resilience: New approaches for preventing and treating PTSD. In: Experimental Neurology 284: 119–132.
Hunter, R. G. et al. (2009): Regulation of hippocampal H3 histone methylation by acute and chronic stress. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 106(49): 20912–20917.

Infurna, M. R. et al. (2016): Parents' childhood experiences of bonding and parental psychopathology predict borderline personality disorder during adolescence in offspring. In: Psychiatry Research 246: 373–378.
Jawahar, M. C. et al. (2015): Epigenetic alterations following early postnatal stress: A review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. In: Clinical Epigenetics 7(1): 122.
Jawaid, A. et al. (2018): Transgenerational epigenetics of traumatic stress. In: Progress in Molecular Biology and Translational Science 158: 273–298.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Jawaid, A./Mansuy, I. M. (2019): Inter- and transgenerational inheritance of behavioral phenotypes. In: Current Opinion in Behavioral Sciences 25: 96–101.
Jawaid, A. et al. (2020): Distinct microRNA signature in human serum and germline after childhood trauma. In: MedRxiv. DOI: 10.1101/2020.08.11.20168393.
Jawaid, A. et al. (2021): Impact of parental exposure on offspring health. In: Trends in Genetics 37: 373–388.
Jawaid, A./Mansuy I. M. (2021): Transmission of the effects of trauma across generations: Implications for individuals and society and its role in violent conflict. In: NeuroPeace 3: 5–24. Unter: https://2a362984-4f4f-474d-91d8-f919ce482921.filesusr.com/ugd/f0e071_4d883dc8a168449e8ff1b9aaf5adf2a5.pdf [12.05.2021].

Klaric, M. et al. (2008): Psychological problems in children of war veterans with posttraumatic stress disorder in Bosnia and Herzegovina: Cross-sectional study. In: Croatian Medical Journal 49(4): 491–498.
Klose, R. J./Bird, A. P. (2006): Genomic DNA methylation: The mark and its mediators. In: Trends in Biochemical Sciences 31(2): 89–97.
Kwon, W.-S. et al. (2013): Vasopressin effectively suppresses male fertility. In: PLOS One 8(1): e54192.

Li, B. et al. (2007): The role of chromatin during transcription. In: Cell 128(4): 707–719.
Liu, B. et al. (2014): Maternal hematopoietic TNF, via milk chemokines, programs hippocampal development and memory. In: Nature Neuroscience 17: 97–105.
Lupien, S. J. et al. (2009): Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. In: Nature Reviews Neuroscience 10(6): 434–445.

Murgatroyd, C. A. et al. (2016): Effects of chronic social stress and maternal intranasal oxytocin and vasopressin on offspring Interferon-γ and behavior. In: Frontiers in Endocrinology 7: 155.

Naz, R. K. (2006): Receptors in spermatozoa: Are they real? In: Journal of Andrololgy 27(5): 627–636.

Pan, W. et al. (2011): Cytokine signaling modulates blood-brain barrier function. In: Current Pharmaceutical Design 33: 3729–3740.
Peters, A. H./Schübeler, D. (2005): Methylation of histones: Playing memory with DNA. In: Current Opinion in Cell Biology 17(2): 230–238.
Phipps, R. M./Degges-White, S. (2014): A new look at transgenerational trauma transmission: Second-generation Latino immigrant youth. In: Journal of Multicultural Counseling and Development 42(3): 174–187.

Quinn, J. J./Chang, H. Y. (2016): Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. In: Nature Reviews Genetics 17(1): 47–62.
Qureshi, S. U. et al. (2010): Greater prevalence and incidence of dementia in older veterans with posttraumatic stress disorder. In: Journal of the American Geriatric Society 58(9): 1627–1633.

Razoux, F. et al. (2017): Transgenerational disruption of functional 5-HT^{1A}R-induced connectivity in the adult mouse brain by traumatic stress in early life. In: Molecular Psychiatry 22: 519–526.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Reed, B. et al. (2012): Chromatin alterations in response to forced swimming underlie increased prodynorphin transcription. In: Neuroscience 220: 109–118.
Rieder, H./Elbert, T. (2013): The relationship between organized violence, family violence and mental health: Findings from a community-based survey in Muhanga, Southern Rwanda. In: European Journal of Psychotraumatology 4(1): 21329.
Rodgers, A. B. et al. (2015): Transgenerational epigenetic programming via sperm MicroRNA recapitulates effects of paternal stress. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 112(44): 13699–13704.
Rosenheck, R. (1986): Impact of posttraumatic stress disorder of World War II on the next generation. In: Journal of Nervous and Ment Disease 174(6): 319–327.

Saavedra-Rodríguez, L./Feig, L. A. (2013): Chronic social instability induces anxiety and defective social interactions across generations. In: Biological Psychiatry 73(1): 44–53.
Santavirta, T. et al. (2018): Association of the World War II finnish evacuation of children with psychiatric hospitalization in the next generation. In: JAMA Psychiatry 75(1): 21.
Segal, L. et al. (2017): Promoting human rights through science. In: Science 358: 34–37.
Short, A. K. et al. (2016): Elevated paternal glucocorticoid exposure alters the small noncoding RNA profile in sperm and modifies anxiety and depressive phenotypes in the offspring. In: Translational Psychiatry 6(6): e837.
Snijders, C. et al. (2017): MicroRNAs in post-traumatic stress disorder. In: Current Topics in Behavioral Neurosciences: 1–24.

Thomou, T. et al. (2017): Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. In: Nature 542: 450–455.

Vågerö, D./Rajaleid, K. (2017): Does childhood trauma influence offspring's birth characteristics? In: International Journal of Epidemiology 46(1): 219–229.
van Steenwyk, G. et al. (2018): Transgenerational inheritance of behavioral and metabolic effects of paternal exposure to traumatic stress in early postnatal life: Evidence in the 4th generation. In: Environmental Epigenetics 4: 023.
van Steenwyk, G. et al. (2020): Involvement of circulating factors in the transmission of paternal experiences through the germline. In: EMBO Journal 39: e104579.
Vickers, K. C. et al. (2011): MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density Lipoproteins. In: Nature Cell Biology 13: 423–433.

Whittle, N./Singewald, N. (2014): HDAC inhibitors as cognitive enhancers in fear, anxiety and trauma therapy: Where do we stand? In: Biochemical Society Transactions 42(2): 569–581.
Wittekind, C. E. et al. (2010): Intergenerational transmission of biased information processing in posttraumatic stress disorder (PTSD) following displacement after World War II. In: Journal of Anxiety Disorders 24(8): 953–957.
Wu, R. et al. (2016): Transgenerational impairment of hippocampal Akt-mTOR signaling and behavioral deficits in the offspring of mice that experience postpartum depression-like illness. In: Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 73: 11–18.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Yehuda, R. et al. (1998): Relationship between posttraumatic stress disorder characteristics of Holocaust survivors and their adult offspring. In: American Journal of Psychiatry 155(6): 841–843.
Yehuda, R. et al. (2000): Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of Holocaust survivors. In: American Journal of Psychiatry 157(8): 1252–1259.
Yehuda, R. et al. (2008): Maternal, not paternal, PTSD is related to increased risk for PTSD in offspring of Holocaust survivors. In: Journal of Psychiatric Research 42(13): 1104–1111.
Yehuda, R. et al. (2016): Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. In: Biological Psychiatry 80(5): 372–380.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Karla Alex und Eva C. Winkler

13. Ethischer Diskurs zu Epigenetik und Genomeditierung: die Gefahr eines (epi-)genetischen Determinismus und naturwissenschaftlich strittiger Grundannahmen[1]

13.1 Einführung

Das folgende Kapitel soll einen Einblick in die vielfältigen ethischen Debatten geben, die im Zusammenhang mit Genetik und Epigenetik geführt werden. Besonders kontrovers diskutiert wird darunter momentan das Thema Keimbahneingriffe durch Genomeditierung an menschlichen Embryonen. Begriffe wie „Genomeditierung", „CRISPR/Cas"[2] oder „Designerbaby" sind zu Schlagworten geworden. Die Vorstellung, durch Genomeditierung ein „Kind nach Wunsch zu designen", ist allerdings eine äußerst verzerrte Wiedergabe der tatsächlichen Möglichkeiten, die durch neue gentechnische Verfahren im therapeutischen Bereich eröffnet werden (siehe Fehse et al., Kap. 9). Diese sind wesentlich begrenzter als es der in diesem Zusammenhang problematische Begriff des „Designens" annehmen lässt. Denn um ein solches „Kind nach Wunsch" durch Veränderung des Genoms „zu designen", wäre es zum einen erforderlich, dass durch

1 Dieses Kapitel basiert auf Arbeit aus dem philosophischen Teilprojekt des Projekts „COMParative ASSessment of Genome- and Epigenome-Editing in Medicine: Ethical, Legal and Social Implications/Vergleichende Bewertung des Einsatzes der Genom- und Epigenom-Editierung in der Medizin: Ethische, rechtliche und soziale Implikationen" (COMPASS-ELSI), gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG – 409799774).

2 CRISPR: „Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats"; Cas: „CRISPR associated enzymes". CRISPR/Cas wird in der Gentherapie eingesetzt, um gezielt an DNA zu binden und diese ggf. zu verändern. Es handelt sich hierbei um ein gentechnisches Verfahren, dessen Ursprung in einer Art bakterieller Immunabwehr liegt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

CRISPR/Cas und andere Verfahren der Gentechnik jedes beliebige Gen geändert werden könnte, was die gentechnologischen Möglichkeiten allerdings übersteigt. Zum anderen müssten wir davon ausgehen, dass eine solche genetische Veränderung ausreicht, um jede beliebige Eigenschaft in einem zukünftigen Kind herbeizuführen. Letzteres setzt die Annahme eines *genetischen Determinismus*[3] voraus. Der Einsatz des CRISPR/Cas-Verfahrens innerhalb der Gentherapie kommt allerdings nicht nur auf Keimbahnebene in Betracht. Vielmehr ergeben sich mit der neuen Technik zukünftig vermutlich auch Möglichkeiten, die DNA-Sequenz von Körperzellen (somatische Genomeditierung, siehe Fehse, Kap. 6) oder das Epigenom, d. h. die räumliche Struktur der DNA, ohne Veränderung der Basenabfolge (Epigenomeditierung, siehe Walter/Gasparoni, Kap. 3) zu verändern. Während bei der Genomeditierung die DNA-Sequenz geändert wird, ist es Ziel der Epigenomeditierung, z. B. durch Veränderung des Methylierungszustandes der DNA oder des Acetylierungszustandes der Histone[4] die epigenetische Konfiguration von Chromatin zu modifizieren (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Genomeditierung und Epigenomeditierung

	Genomeditierung	**Epigenomeditierung**
Verfahren	Änderung der DNA-Sequenz (Basenabfolge): • von Keimbahnzellen, z. B. bei Embryonen (Keimbahneingriff) • oder von Körperzellen (somatische Genomeditierung)	Änderung der DNA-Struktur zur Beeinflussung der Transkription der DNA in der Zelle („Ablesen") und der Genexpression (Umwandlung der DNA in Proteine): • i. d. R. von Körperzellen (somatische Epigenomeditierung)
Anwendungsfälle	Therapie genetisch bedingter Erkrankungen • z. B. Hämoglobinopathien (β-Thalassämie, Sichelzellanämie, …) Was sind Hämoglobinopathien? • Störung der Bildung oder Funktion des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin mit z. T. schwerwiegender Symptomatik	Therapie epigenetisch bedingter Erkrankungen • z. B. Imprinting-Disorders (Prader-Willi-Syndrom, Angelman-Syndrom, …) Was sind Imprinting-Disorders? • durch fehlerhaftes „Ablesen" von Genen bedingte Syndrome mit einer Kombination aus neurologischer Symptomatik, Wachstums- und Stoffwechselstörungen

Naturwissenschaftlicher Funktionszusammenhang:
- Genom- und Epigenomeditierung: Methoden der Gentechnologie
- Wie bei der Genomeditierung kommt auch bei der Epigenomeditierung neben Zinkfingernukleasen (ZFN) und „Transcription Activator-Like Effector Nucleases" (TALENs) häufig der „CRISPR/Cas-Komplex" zum Einsatz.

3 Die verschiedenen Begriffe (hier auch -ismen) werden im folgenden Text erläutert, für eine Übersicht siehe auch Tab. 2.

4 Histone sind Proteine, um die der DNA-Doppelstrang gewunden ist.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

- Dieser wird jedoch so verändert, dass das Cas-Enzym, das bei der Genomeditierung i. d. R. eingesetzt wird, um einen DNA-Bruch herbeizuführen, als sogenanntes „catalytically deactivated-Cas" (dCas) vorliegt.
- Durch den Einsatz von „CRISPR/dCas" bei der Epigenomeditierung wird somit eine Bindung an die DNA ermöglicht, ohne dass es zu einem DNA-Bruch kommt.

Auch Fragen der Epigenetik wurden in der Vergangenheit nicht nur in der Wissenschaft,[5] sondern auch in Populärwissenschaft[6] und Ethik in den Fokus genommen und geben Anlass zu ganz unterschiedlichen Vorstellungen von Vererbung und Verantwortung. Hierbei werden allerdings oft verzerrte naturwissenschaftliche Vorstellungen zugrunde gelegt. In der ethischen Analyse der Epigenetik wird zudem mitunter darauf verwiesen, dass sich in Debatten zur Epigenetik ein *verdeckter Gendeterminismus* (Schuol, 2016 und 2017) in Form eines *epigenetischen Determinismus* (Waggoner/Uller, 2015) fortsetzt. Weder *genetischer* noch *epigenetischer Determinismus* sind jedoch aus naturwissenschaftlicher Sicht bestätigt. Um einen kritischen Umgang mit wissenschaftlichen Erkenntnissen und ethischen Argumenten im Zusammenhang mit Genomeditierung und Epigenetik zu ermöglichen, ist es daher wichtig, zu verstehen, welche Konzepte, z. B. zum Einfluss von DNA auf unser Leben, in Debatten rund um Genomeditierung und Epigenetik diskutiert und oft sehr stark kritisiert werden. Daher werden in diesem Kapitel einige dieser Konzepte erklärt. Sowohl für eine ethische Analyse der Epigenetik als auch der Genomeditierung ist das Verständnis und ein kritischer Umgang mit dem grundlegenden Konzept des *genetischen Determinismus* und weiterer -ismen erforderlich. Eine ausführliche Einführung hierzu findet sich im folgenden Abschnitt (13.2; siehe auch Tab. 2).[7]

5 In der vorliegenden Untersuchung ist die Verwendung des Begriffs „Wissenschaft", soweit nicht anders angegeben, auf die Naturwissenschaft bezogen.

6 Hierzu zählen Texte, die wissenschaftliche Themen in allgemeinverständlicher Form darstellen, z. B. mediale Wissenschaftstexte oder sogenannte Ratgeber-Literatur, etwa zu Gesundheitsthemen.

7 Zur Epigenetik siehe die Publikation „Epigenetik. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften" der BBAW, herausgegeben von Jörn Walter und Anja Hümpel (2017). Dort findet sich eine intensive Analyse des Konzepts der Vererbung im Zusammenhang mit der Epigenetik, die wesentlich umfangreicher und differenzierter ist, als es in dem vorliegenden Kapitel geleistet werden kann. Für eine weiterführende Auseinandersetzung mit dieser wichtigen Thematik ist daher auf Walter/Hümpel (2017) zu verweisen. Zu den naturwissenschaftlichen Grundlagen der Epigenetik siehe außerdem Walter/Gasparoni (Kap. 3) sowie Jawaid/Mansuy (Kap. 12). Für eine differenzierte Darstellung der wissenschaftlichen Sichtweisen auf die Rolle von Genen in Geschichte und Gesellschaft siehe Rheinberger/Müller-Wille (Kap. 11).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Tabelle 2: Analysierte Konzepte

	Definition	Kapitel	Zugordnete Diskursbereiche			
			Wiss.	P.-Wiss.	Ges.	Ethik
genetischer Essentialismus	Vorstellung, dass der Mensch allein, oder doch zu einem überwiegenden Teil, durch seine Gene bestimmt ist	13.2.1			X	
starker genetischer Determinismus	Vorstellung, dass ein Gen fast immer zu der Ausprägung eines bestimmten Merkmals (bestimmte körperliche Eigenschaft, Verhaltensmerkmal oder Charaktereigenschaft) führt	13.2.1			X	
verdeckter Gendeterminismus	Annahme eines um die Erkenntnisse der Epigenetik erweiterten genetischen Determinismus	13.2.2	X	X	X	X
epigenetischer Determinismus	Kombination aus a) verdecktem Gendeterminismus und b) der naturwissenschaftlich nicht validierbaren Annahme der Möglichkeit einer bewussten Einflussnahme auf das eigene Epigenom und das Epigenom zukünftiger Generationen und daraus abgeleiteter Verantwortung	13.2.2		X	X	X
genetischer (Daten-) Exzeptionalismus	ethisch-rechtliche Forderung, dass genetische Daten einen außergewöhnlich hohen Schutzanspruch genießen sollten	13.2.3			X	X
epigenetischer (Daten-) Exzeptionalismus	ethisch-rechtliche Forderung, dass epigenetische Daten einen außergewöhnlich hohen Schutzanspruch genießen sollten	13.2.3				X

Diskursbereiche (Abkürzungen): Wiss. = Naturwissenschaftlicher Diskurs; P.-Wiss. = Populärwissenschaftliche Texte, z. B. Ratgeber; Ges. = Gesellschaftlicher Diskurs; Ethik = Ethischer Diskurs. Das Vorkommen der einzelnen -ismen in den jeweiligen Diskursbereichen ist besonders für den gesellschaftlichen Diskurs hypothetisch. Beobachtungen basieren auf Einschätzungen der Sekundärliteratur zu den jeweiligen Konzepten.

Der darauffolgende Abschnitt (13.3) widmet sich, hierauf aufbauend, der ethischen Analyse von Genomeditierung und Epigenetik. In den Fokus genommen werden dabei Vererbung und Verantwortung, Gerechtigkeit, Sicherheit, die Problematik der Zustimmung/Einwilligung (*consent*) sowie Auswirkungen auf Embryonen und zukünftige Generationen.

Weitere Aspekte, die sowohl in ethischen Debatten zur Epigenetik als auch zur Genomeditierung auszumachen sind und von uns hier nicht analysiert werden, umfassen u. a.:

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

- Angst vor Missbrauch der Erkenntnisse der Epigenetik sowie der Verfahren der Genomeditierung, dies auch hinsichtlich Eugenik und *Enhancement*,[8]
- Natürlichkeit – wobei wir hierauf zumindest am Rande im Folgenden wiederholt eingehen,
- ein möglicher Zusammenhang von Genom/Epigenom mit dem Konzept der Menschenwürde und die daraus abgeleitete Gefahr der Instrumentalisierung und Autonomieverletzung bei Eingriffen in Genom oder Epigenom.

Da der gegenwärtige Diskurs zu ethischen Fragen der Genomeditierung v. a. Eingriffe in die Keimbahn betrifft, die z. B. am Embryo vorgenommen werden, konzentrieren wir uns für einen Vergleich der Debatten zu Genomeditierung und Epigenetik in Abschnitt 13.3 auf Keimbahneingriffe.

13.2 -ismen

Ein wichtiges Anliegen dieses Kapitels ist es, auf die Notwendigkeit einer kritischen Reflexion expliziter, viel öfter aber impliziter -ismen innerhalb des Diskurses sowohl zur Epigenetik als auch zur Genetik und Genomeditierung aufmerksam zu machen. Im Folgenden werden daher die Konzepte *genetischer Essentialismus* und *starker genetischer Determinismus* (13.2.1), *verdeckter Gendeterminismus* und *epigenetischer Determinismus* (13.2.2) sowie *genetischer Exzeptionalismus* und *epigenetischer Exzeptionalismus* (13.2.3) vorgestellt und kritisch analysiert. Jene verschiedenen -ismen sind in unterschiedlichen Diskursbereichen – Wissenschaft, Populärwissenschaft, Gesellschaft, Ethik – unterschiedlich stark ausgeprägt (siehe Tab. 2).

Uns ist bewusst, dass insbesondere der Begriff *Determinismus* ein sehr starker Begriff ist, der auf eine vollständige Fremdbestimmung schließen lässt (Resnik/Vorhaus, 2006). Wir verwenden diesen und die anderen -ismen lediglich in Anlehnung an im ethischen Diskurs bereits eingeführte Bezeichnungen und möchten nicht etwa selbst proklamieren, dass der Mensch vollständig durch seine Gene oder sein Epigenom bestimmt ist.

Es ist zu beobachten, dass im gesellschaftlichen Diskurs sowohl Vorstellungen eines *genetischen* als auch eines *epigenetischen Determinismus* trotz naturwissenschaftlicher Erkenntnisse, die diesen Konzepten entgegenstehen, weiterhin präsent sind. Im Anschluss an eine Einführung in diese verschiedenen -ismen und in Anbetracht der neu-

8 Vgl. den Beitrag von Dieter Birnbacher „Gentechnisches Enhancement“ im „Vierten Gentechnologiebericht“ (2018); siehe auch unten (Abschnitt 13.3.1).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

en Möglichkeiten, sowohl in das Genom als zukünftig vielleicht auch in das Epigenom eines Menschen einzugreifen, kann daher gefragt werden:

Können die Verfahren der Genom- und Epigenomeditierung dazu beitragen, die Annahme eines *genetischen* und *epigenetischen Determinismus* zu widerlegen, oder befördern diese neuen gentherapeutischen Verfahren im Gegenteil die im gegenwärtigen öffentlichen Diskurs präsenten Vorstellungen von *genetischem* und *epigenetischem Determinismus*? Diese Frage ist wichtig für eine kritische Reflexion der hier vorgestellten -ismen.

13.2.1 Genetischer Essentialismus und starker genetischer Determinismus

a) Konzept

Der Position eines *genetischen Essentialismus* liegt die Annahme zugrunde, dass der Genotyp den Phänotyp und das gesamte Wesen eines Menschen, seine Essenz, vollständig determiniert: „genetischer Essentialismus reduziert das Selbst auf eine molekulare Entität, dabei wird der Mensch, in all seiner sozialen, historischen und moralischen Komplexität, mit seinen Genen gleichgesetzt" (Nelkin/Lindee, 1995: 2; Übersetzung durch die Autorinnen). Das beinhaltet die Vorstellung, dass der Mensch allein, oder doch zu einem überwiegenden Teil, durch seine Gene bestimmt ist. Dieses Konzept ist aus naturwissenschaftlicher Sicht widerlegt.

Aus naturwissenschaftlicher Perspektive ebenso zweifelhaft wie der *genetische Essentialismus* und notwendige Voraussetzung desselben ist ein *starker genetischer Determinismus*. Resnik und Vorhaus (2006) definieren *starken genetischen Determinismus* als die Annahme, dass ein Gen fast immer zur Ausprägung eines bestimmten Merkmals führt – dies könnte sowohl eine bestimmte körperliche Eigenschaft als auch ein Verhaltensmerkmal oder eine Charaktereigenschaft sein: „Gen G führt fast immer zu der Entwicklung von Merkmal T. (G erhöht die Wahrscheinlichkeit von T und die Wahrscheinlichkeit von T, gegeben G, ist 95 % oder größer" (Resnik/Vorhaus, 2006; Übersetzung durch die Autorinnen). Obgleich mittlerweile von neueren Erkenntnissen der Humangenetik widerlegt, hatte diese „Ein-Gen-ein-Merkmal"-Relation lange Zeit auch innerhalb der Wissenschaft Gültigkeit (Tappeser/Hoffmann, 2004; Schuol, 2016; siehe Rheinberger/Müller-Wille, Kap. 11). Aufgrund dessen kann davon ausgegangen werden, dass sowohl die Vorstellung eines *starken genetischen Determinismus* als auch eines *genetischen Essentialismus* innerhalb der Gesellschaft weiterhin auszumachen ist (Schuol, 2017).

b) Kritik

Die Positionen des *genetischen Essentialismus* und *starken genetischen Determinismus* werden innerhalb der Wissenschaftsphilosophie und Wissenschaftsethik scharf kritisiert

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

und zurückgewiesen (Dar-Nimrod/Heine, 2011). Dies begründet sich nicht nur daraus, dass sie naturwissenschaftlich widerlegt sind. Die Annahme des *genetischen Essentialismus* kann vielmehr auch aus ethischer Perspektive problematische Folgen haben. Dar-Nimrod und Heine verweisen darauf, dass die Vorstellung, eine Person sei vollständig durch ihre Gene bestimmt, mitunter dazu führt, Personen mit bestimmten Eigenschaften sowie deren Verwandte stärker zu diskriminieren als dies der Fall wäre, wenn eine nicht-genetische Ursache ihres Verhaltens angenommen würde:

> Wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass stärkere genetische Zuschreibungen für psychische Erkrankungen mit einem verstärkten Wunsch nach sozialer Distanz von Personen mit jenen Erkrankungen [...] und ihren Verwandten verbunden sind. (Dar-Nimrod/Heine, 2011: 808; Übersetzung durch die Autorinnen)

Während hierbei die genetische Verursachung eher negativ aufgefasst wird, ist auch der umgekehrte Fall möglich. Bei der Annahme, dass das Genetische dem Natürlichen, das Natürliche wiederum dem moralisch Guten entspricht (*naturalistischer Fehlschluss*) und zugleich der Annahme des *genetischen Essentialismus*, dass der Mensch vollständig durch seine Gene bestimmt ist, wird jedes menschliche Verhalten als moralisch gut angesehen. Raum für Kritik ist nicht gegeben, sondern aufgrund des deterministischen Verständnisses vollständige Legitimation jeder Verhaltensweise anzunehmen. Allenfalls die künstliche Veränderung des menschlichen Genoms würde Raum für eine solche Kritik bieten, da ein genetisch modifiziertes Genom nicht mehr als natürlich und, gemäß eines Natürlichkeitsargumentes, das oben als *naturalistischer Fehlschluss* bezeichnet wurde, auch nicht mehr als moralisch gut gelten würde, wie es im eingeklammerten Teil des folgenden Zitats heißt:

> Ferner gilt, dass man eher geneigt ist, etwas als natürlich zu identifizieren, wenn seine Existenz als von einer zugrundeliegenden genetischen Prädisposition abhängig aufgefasst wird (es sei denn, die Gene sind selbst das Produkt einer künstlichen Veränderung wie im Fall genetisch veränderter Produkte). (Dar-Nimrod/Heine, 2011: 802; Übersetzung durch die Autorinnen)

Würde nach dieser Auffassung auch ein Mensch, der beispielsweise zum Zeitpunkt der Embryonalentwicklung mittels Keimbahneingriff genetisch verändert wurde, als nicht natürlich und mithin (unter Vornahme des *naturalistischen Fehlschlusses*) als aus moralischer Perspektive schlechter gelten als eine Person, deren Genom nicht in der

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

genannten Weise verändert wurde? Gilt Entsprechendes auch für eine Veränderung des Epigenoms? Beides folgt als *naturalistischer Fehlschluss* möglicherweise aus der Position eines *genetischen Essentialismus* oder *starken genetischen Determinismus* und, wie im Folgenden gezeigt wird, aus deren Ergänzung um einen *epigenetischen Determinismus*. Daher sind sowohl *genetischer Essentialismus*, *starker genetischer Determinismus* als auch *epigenetischer Determinismus* nicht nur aus naturwissenschaftlichen, sondern auch aus ethischen Gründen abzulehnen.

13.2.2 Verdeckter Gendeterminismus und epigenetischer Determinismus

a) Konzept

Auch *moderatere* oder *schwächere* Formen des *genetischen Determinismus*, die lediglich davon ausgehen, dass ein Gen manchmal zur Ausprägung bestimmter Merkmale führt (Resnik/Vorhaus, 2006), können, obgleich naturwissenschaftlich korrekt, aus ethischer Sicht problematisch werden, wenn sie um weitere Annahmen ergänzt werden. Dabei handelt es sich um die Annahme, dass durch Wahl der Umweltbedingungen Personen selbst beeinflussen könnten, wann ein Gen zur Ausprägung jener bestimmten Merkmale führt, und diese epigenetische Prägung der Gene dann ggf. auch an zukünftige Generationen weitergegeben werden könne. Unter Umweltbedingungen ist z. B. die Ernährung zu verstehen (Nutri-Epigenetik). Dieses Konzept bezeichnen wir in Anlehnung an Waggoner und Uller (2015) als *epigenetischen Determinismus*. Auch hierbei werden aus naturwissenschaftlicher Sicht z. T. nicht bestätigte Annahmen zugrunde gelegt. Die nicht bestätigte Annahme einer Weitergabe an zukünftige Generationen basiert u. a. auf Untersuchungen zu Auswirkungen von Mangelernährung auf die nachfolgenden Generationen (Tobi et al., 2014; siehe mit Zusammenfassung weiterer Studien Jawaid/Mansuy, Kap. 12).

Das Konzept des *epigenetischen Determinismus* setzt sich somit zusammen aus der Annahme eines um die Erkenntnisse der Epigenetik erweiterten *genetischen Determinismus* und weiteren Annahmen bezüglich einer bewussten Einflussnahme auf das eigene Epigenom und das Epigenom zukünftiger Generationen und daraus abgeleiteter Verantwortung. Aus naturwissenschaftlicher Sicht problematisch ist insbesondere Letzteres, da eine direkte Einflussnahme auf die eigene Gesundheit und insbesondere die Gesundheit nachfolgender Generationen, vermittelt über das Epigenom, nicht belegbar ist. Zunächst folgen jedoch einige Anmerkungen zu der Annahme eines um die Erkenntnisse der Epigenetik erweiterten *genetischen Determinismus*. Schuol (2016) bezeichnet diese

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Form des *genetischen Determinismus* als *verdeckten Gendeterminismus*, den er wie folgt definiert:

> *Verdeckter Gendeterminismus*:
> „Der Phänotyp wird vom epigenetisch aktivierten Teil des Genoms determiniert."
> (Schuol, 2016: 53)

Dies bedeutet, dass ein Gen nicht unmittelbar zur Ausprägung eines bestimmten Merkmals (phänotypisches Merkmal) führt, wie es der *genetische Determinismus* behaupten würde, sondern es nur dann zur Ausprägung dieses Merkmals kommt, wenn dieses Gen „epigenetisch aktiviert" ist. Unter epigenetischer Aktivierung wird dabei eine bestimmte molekulargenetische Konfiguration der DNA verstanden. So ist ein Gen z. B. dann epigenetisch aktiviert, wenn die DNA einen bestimmten Methylierungszustand hat, da eine Transkription von DNA („Ablesen") nur möglich ist, wenn die Base Cytosin (ein Bestandteil der DNA) nicht methyliert ist, d. h., wenn an das Cytosin keine Methylgruppe gebunden ist (Hanna/Kelsey, 2014).[9] Gemäß dem gegenwärtigen Epigenetik-Verständnis, das im *verdeckten Gendeterminismus* zum Ausdruck kommt, bestimmt weiterhin das Genom die phänotypischen Merkmale einer Person.

Sowohl Schuol (2016) als auch Waggoner und Uller (2015) gehen in ihren jeweiligen Analysen des Einflusses der Erkenntnisse der Epigenetik auf das Konzept des *genetischen Determinismus* in Wissenschaft, Populärwissenschaft und Gesellschaft von einem molekulargenetischen Epigenetik-Begriff, der beispielsweise DNA-Methylierungen umfasst, aus. Beide Analysen kommen zudem zu einem ähnlichen Schluss: Es scheint zunächst, als würde sowohl im populärwissenschaftlichen als auch im wissenschaftlichen Diskurs das Konzept der Epigenetik angeführt, um einen *genetischen Determinismus* zu widerlegen. Stattdessen besteht dieser hingegen in verdeckter Form fort.

b) Kritik

Innerhalb der Ethik wird auch das Konzept eines *verdeckten Gendeterminismus* kritisch gesehen (Schuol, 2017). Zwar ist es naturwissenschaftlich zunächst korrekt, dass, wie Schuol schreibt, der Phänotyp vom epigenetisch aktivierten Teil des Genoms bestimmt wird. D. h., ob ein Gen zur Ausbildung eines bestimmten Merkmals führt, hängt u. a. davon ab, ob, vereinfacht gesagt, das Gen „epigenetisch aktiviert" ist – was dies aus molekulargenetischer Perspektive bedeutet, wurde oben beschrieben. Problematisch ist

9 Hier setzt die Epigenomeditierung an, die das Ziel hat, die Transkription bestimmter Gene zu beeinflussen, indem sie das Epigenom, z. B. den Methylierungszustand der DNA, ändert (siehe Tab. 1).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der *verdeckte Gendeterminismus* aber einerseits dann, wenn man davon ausgeht, dass der Mensch nur durch sein „epigenetisch aktiviertes" Genom und nicht etwa auch durch seine Sozialisation beeinflusst wird. Andererseits ist der *verdeckte Gendeterminismus* auch ethisch problematisch, nämlich dann, wenn er zum *epigenetischen Determinismus* wird. Wir definieren den *epigenetischen Determinismus* folgendermaßen:

> *Epigenetischer Determinismus* wird definiert als eine Kombination aus:
> a) *verdecktem Gendeterminismus* und
> b) der naturwissenschaftlich nicht validierbaren Annahmen der Möglichkeit einer bewussten Einflussnahme auf das eigene Epigenom und das Epigenom zukünftiger Generationen und daraus abgeleiteter Verantwortung.

Annahme b) ist in populärwissenschaftlichen Texten, wie z. B. Ratgebern oder medialen Wissenschaftstexten, zu finden (Schuol, 2017) und nimmt darüber Einfluss auf gesellschaftliche Vorstellungen zur Epigenetik. Diese Annahme einer Verantwortung für die eigene Gesundheit und die Gesundheit zukünftiger Generationen aufgrund der Möglichkeit, durch eine bewusste Wahl von Umweltbedingungen das Epigenom zu verändern und somit Einfluss auf das „Ablesen" bestimmter Gene zu nehmen, wobei diese Veränderungen des Epigenoms über mehrere Generationen hinweg stabil sein könne, kann aus naturwissenschaftlicher Sicht nicht bestätigt werden. Es sprechen im Gegenteil sogar einige Gründe gegen sie. Z. B. ist eine Art epigenetischer Vererbung beim Menschen dadurch ausgeschlossen, dass das Epigenom während der Entwicklung von Ei-/Samenzelle und Embryo zweimal fast vollständig neu konfiguriert wird (sogenannte epigenetische Reprogrammierung). Die naturwissenschaftlich nicht bestätigte Annahme b) wird in Diskursen zur Epigenetik dennoch mitunter vertreten.

Das Konzept des *epigenetischen Determinismus* ist daher eine Beschreibung der gegenwärtigen Diskussionen zu Genetik und Epigenetik. Da es auf naturwissenschaftlich nicht belegten Voraussetzungen beruht, sind die Schlussfolgerungen hinsichtlich der Verantwortung für die eigene Gesundheit und die Gesundheit der eigenen Kinder bzw. weiterer nachfolgender Generationen nicht berechtigt und aus ethischer Sicht problematisch. Ein *epigenetischer Determinismus* kann mitunter auch in ethischen Texten identifiziert werden (vgl. unten, Abschnitt 13.3.2). Hierbei sind Argumente, die sich auf Grundlage der Epigenetik für eine Verantwortung für die Gesundheit zukünftiger Generationen aussprechen, dann besonders kritisch zu sehen, wenn sie von einer naturwissenschaftlich zumindest strittigen Annahme einer bewussten, direkten epigenetischen Einflussnahme, z. B. durch bestimmtes Ernährungsverhalten, auf die eigenen Nachkommen ausgehen. Denn wesentliche Voraussetzung für eine fundierte ethische

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Debatte ist aber, dass sie sich am aktuellen Stand der Wissenschaft orientiert. Der aktuelle Stand der Wissenschaft liefert *keinen eindeutigen Beleg* für die intergenerationale Vererbbarkeit erworbener epigenetischer Veränderungen beim Menschen.[10] Daher ist es erstaunlich, wie lange sich Argumente zur Verantwortung für nächste Generationen in der ethischen Diskussion der Epigenetik halten und wiederholt werden.

Eine Sensibilisierung für die Konzepte *verdeckter Gendeterminismus* und *epigenetischer Determinismus* hat zum Ziel, jene aus ethischer Sicht problematischen Konsequenzen zu revidieren. Schuol (2017) verweist auf diese Problematik von Verantwortungszuschreibungen in populärwissenschaftlichen Diskursen zur Epigenetik. Wir werden in Abschnitt 13.3 ausführen, dass gerade aufgrund der deterministischen Vorstellung zur Epigenetik ethische Diskurse zu Epigenetik solchen zur Genomeditierung inhaltlich nahestehen.

13.2.3 Genetischer Exzeptionalismus und epigenetischer Exzeptionalismus mit Blick auf die informationelle Selbstbestimmung

a) Konzept

Obgleich wir sowohl den *starken genetischen Determinismus* als auch den *epigenetischen Determinismus* als aus naturwissenschaftlicher und ethischer Sicht problematisch bezeichnet haben, ist die Idee, dass genetische und vielleicht auch epigenetische Daten von Personen oder Bevölkerungsgruppen einen besonderen rechtlichen Schutz genießen sollten, nicht vollkommen unbegründet.[11] Diese Idee wird auch als *genetischer* oder *epigenetischer Exzeptionalismus* bezeichnet, wobei der *genetische Exzeptionalismus* das ältere und verbreitetere dieser beiden Konzepte bzw. ethisch-rechtlichen Forderungen ist. Er bezieht sich auf die Forderung eines besonderen Schutzanspruchs genetischer Daten (z. B. Ganz-Genom-Sequenzierungsdaten, die im Rahmen von Forschung oder genetischer Diagnostik gewonnen werden). Der *genetische Exzeptionalismus* findet sich innerhalb ethischer Debatten, wird z. T. aber auch kritisiert. Wir untersuchen im Folgenden, ob eine Kritik am *genetischen Exzeptionalismus* berechtigt ist. Zudem erwägen wir, einen *genetischen Exzeptionalismus* um das Erfordernis, auch epigenetische Daten besonders zu schützen, zu ergänzen und somit den *genetischen* um einen *epigenetischen Exzeptionalismus* zu erweitern.

10 Zur Gegenposition und Darstellung des gegenwärtigen Forschungsstandes zu epigenetischer Vererbung siehe Jawaid/Mansuy (Kap. 12).

11 Zu ethischen Fragen in Bezug auf medizinische Daten siehe auch Molnár-Gábor/Merk zu Hirndaten (Kap. 16) sowie Winkler/Prainsack zu Big Data und personalisierter Medizin (Kap. 17).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

b) Kritik

b.i. Was spricht gegen einen *genetischen* und *epigenetischen Exzeptionalismus* mit Blick auf genetische Daten?

Mit der Kritik am *genetischen Essentialismus* ist auch die medizinethische Kritik am Konzept des *genetischen Exzeptionalismus* innerhalb von Debatten um die Sonderstellung genetischer gegenüber nicht-genetischer medizinischer Information verbunden, insbesondere in Bezug auf einen höherrangigen rechtlichen Schutzanspruch genetischer im Vergleich zu nicht-genetischen Daten.

Denn die Annahme eines *genetischen Exzeptionalismus* ist plausibel, wenn man Folgendes voraussetzt: Personen mit bestimmten genetischen Merkmalen könnten von Dritten diskriminiert werden, wenn diese Dritten das Konzept des *genetischen Essentialismus* vertreten und Personen mit bestimmten genetischen Merkmalen deshalb diskriminieren. Dritte nehmen also an, dass die invariablen genetischen Merkmale das Wesen dieser Personen (nahezu) vollständig bestimmten (*genetischer Essentialismus*). Um eine auf dieser Annahme basierende Diskriminierung zu vermeiden, müssten genetische Daten im Vergleich zu anderen medizinischen oder persönlichen Daten vor dem Zugriff Dritter besonders geschützt werden, so die These des *genetischen Exzeptionalismus* (Green/Botkin, 2003). Da sich jedoch der *genetische Essentialismus* als falsch herausgestellt hat, wäre auch die Annahme, dass genetische Daten einen höheren Schutzanspruch genießen sollten als nicht-genetische Daten, naturwissenschaftlich unplausibel.

Denn nicht nur genetische, sondern z. B. auch epigenetische und weitere Informationen über Personen und Personengruppen haben eine hohe Aussagekraft, z. B. in Bezug auf sensible Merkmale dieser Personen. Dupras und Bunnik (2021) nennen hierfür viele Beispiele, die u. a. die Reidentifizierbarkeit von Personen anhand ihrer genetischen und weiterer, nicht-genetischer Daten betreffen. Sie sprechen sich explizit gegen einen *genetischen Exzeptionalismus* aus und plädieren stattdessen für einen „multi-omic contextualism". Bei diesem Kontextualismus-Ansatz hängt der Schutz verschiedener Forschungsdaten nicht davon ab, welchem Datentyp sie zuzuordnen sind. Es geht stattdessen darum, wie sensibel die Daten jeweils sind und wie schlimm die Folgen eines Datenmissbrauchs wären.

In früheren Versionen ihres Kontextualismus-Modells haben Dupras und Kollegen bereits darauf verwiesen, dass der besondere Schutzanspruch genetischer Daten (*genetischer Exzeptionalismus*) durch einen besonderen Schutzanspruch epigenetischer Daten ergänzt werden muss, da diese ebenso sensibel sind (Dupras et al., 2018; Dupras et al., 2020). Auch Dupras' und Bunniks neueres Kontextualismus-Modell basiert v. a. auf einer Analyse genetischer und epigenetischer Daten, dennoch weisen Dupras und Bunnik (2021) implizit nicht nur den *genetischen*, sondern auch den *epigenetischen Exzep-*

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

tionalismus zurück. Gegen diese beiden Konzepte spricht, dass auch andere Datentypen, abhängig vom Kontext, eine ähnlich hohe Sensibilität und deshalb einen ähnlich hohen Schutzanspruch haben wie genetische und epigenetische Daten.

b.ii. Was spricht für einen *genetischen* und *epigenetischen Exzeptionalismus*?

Für die Forderung eines *genetischen Exzeptionalismus* spricht zunächst die – auch ohne, dass ein *starker genetischer Determinismus* vertreten werden muss – völlig berechtigte Annahme, dass genetische Daten eine besonders hohe Aussagekraft haben. Denn einerseits lassen sie oft prädiktive Aussagen zu, die z. B. das Risiko für das Auftreten einer bestimmten Erkrankung betreffen. Andererseits haben sie eine Aussagekraft, die sich über den Bereich des Individuums auch auf genetisch verwandte Familienmitglieder hinaus erstreckt. Dupras und Bunnik (2021) bemerken allerdings, dass diese beiden Eigenschaften (Prädiktivität und Aussagekraft in Bezug auf Dritte) auch auf nicht-genetische Daten zutreffen könnten. Als Beispiel nennen sie epigenetische Varianten, die verschiedene Mitglieder einer sozialen Gemeinschaft teilen (Dupras/Bunnik, 2021: 5). Zudem könne es sein, dass eine Kombination aus epigenetischen und genetischen Daten das Risiko einer Reidentifizierbarkeit erhöht, weshalb zu erwägen ist, einen *genetischen* um einen *epigenetischen Exzeptionalismus* zu ergänzen.

b.iii. Implikationen von *starkem genetischem* und *epigenetischem Determinismus* für *genetischen* und *epigenetischen Exzeptionalismus*

Garrison und Kollegen (2019: 53) weisen darauf hin, dass der *genetische Exzeptionalismus* gegenwärtig innerhalb des ethischen Diskurses nur noch wenige Befürworter findet. Für die Forderung eines *genetischen Exzeptionalismus* spricht allerdings das folgende Argument.

Es ist zwar richtig, dass der *genetische Determinismus* naturwissenschaftlich widerlegt ist, aber die Ethik sollte sich von dem Thema nicht zu früh abwenden. Denn wenn er im populärwissenschaftlichen Diskurs kolportiert wird und weiterhin viele Menschen glauben, dass unsere Gene uns weitgehend bestimmen, dann verhalten sie sich auch so. Das bedeutet, dass aufgrund dieser Fehlwahrnehmung weiterhin Menschen diskriminiert werden könnten. Wenn dem so ist, muss sich die Ethik mit den Auswirkungen dieser falschen Annahmen weiterhin beschäftigen.

Um für einen besonderen Schutzanspruch genetischer Versorgungs- und Forschungsdaten zu argumentieren, ist es also lediglich erforderlich, anzunehmen, dass die Vorstellung eines *starken genetischen Determinismus* oder *genetischen Essentialismus* in der Gesellschaft vorherrsche. Genauer, dass diese bei Dritten vorherrsche, welche Personen auf Grundlage derer genetischer Merkmale diskriminieren könnten. Es ist

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

hingegen keine notwendige (jedoch u. U. hinreichende) Voraussetzung, selbst Vertreter der Annahme des *starken genetischen Determinismus* oder *Essentialismus* zu sein, um den *genetischen Exzeptionalismus* zu befürworten. Gleiches gilt überdies für ethisch problematische Vorstellungen zur Epigenetik. Solange die Meinung vorherrscht, dass aufgrund epigenetischer Steuerbarkeit der Genregulation Personen für ihre Gesundheit selbst verantwortlich zu machen sind, muss die Ethik sich mit den gesellschaftlichen Folgen dieser Annahme auseinandersetzen. Dies würde die Forderung beinhalten, nicht nur genetische, sondern auch epigenetische Daten unter einen besonderen Schutz zu stellen, um eine Diskriminierung aufgrund dieser Daten zu vermeiden (*epigenetischer Exzeptionalismus*).

Wichtig ist dabei auch der Aspekt der Vererbung. Während ein *genetischer Determinismus* zumindest insofern berechtigt erscheint, als genetische Information tatsächlich vererbt wird, scheint die Annahme der Vererbbarkeit als Teil des *epigenetischen Determinismus* zwar auch im ethischen Diskurs zur Epigenetik eine entscheidende Funktion zu haben, unterscheidet aber doch die Bedeutung von genetischer und epigenetischer Information und unterstreicht möglicherweise den exzeptionellen Schutzanspruch von genetischen Daten (*genetischer Exzeptionalismus*).

Die Forderung eines *genetischen* und *epigenetischen Exzeptionalismus* müsste von dem Versuch begleitet sein, die Öffentlichkeit zu einem kritischen Umgang mit den wissenschaftlich und ethisch problematischen Annahmen eines *starken genetischen* und *epigenetischen Determinismus* zu sensibilisieren. Denn falsche Annahmen in Bezug auf Epigenetik führen zu ethisch problematischen Zuschreibungen von Verantwortung (*epigenetischer Determinismus*). Falsche Annahmen in Bezug auf die Genetik (*starker genetischer Determinismus*) können z. B. zu einem *naturalistischen Fehlschluss* führen, der alles Genetische als natürlich und alles Natürliche als gut bezeichnet oder sie können in der Diskriminierung von Personen mit bestimmten genetischen Eigenschaften resultieren. Ohne dieses kritische Verständnis der hier untersuchten Konzepte ist es immerhin vorstellbar, dass die Forderung von *genetischem* und *epigenetischem Exzeptionalismus* in Bezug auf den Umgang mit genetischen und epigenetischen Daten die problematischen Annahmen von *starkem genetischem* und *epigenetischem Determinismus* noch verstärken könnte. Daher möchte das vorliegende Kapitel für einen kritischen Umgang mit expliziten und impliziten -ismen in Bezug auf Vorstellungen zu Genetik, Epigenetik und Gentechnik sensibilisieren.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

13.3 Ethischer Diskurs zu Epigenetik und Genomeditierung – Überschneidungen und Differenzen anhand zentraler Aspekte

13.3.1 Determinismus

Das deterministische Verständnis in Diskursen zu Genetik und Epigenetik hat zur Folge, dass Debatten zu ethischen Aspekten der Epigenetik inhaltlich starke Parallelen zum ethischen Diskurs über den therapeutischen Einsatz der Genomeditierung am Menschen aufweisen. Die Parallele liegt dabei v. a. in der Relevanz der Bezugnahme auf eine mögliche genetische oder (naturwissenschaftlich nicht bestätigte) epigenetische Vererbung und daraus abgeleiteter Verantwortung für zukünftige Generationen.

In der ethischen Diskussion zur Genomeditierung begegnen wir divergierenden Positionen hinsichtlich der Fragestellung, wie der Aspekt der Vererbbarkeit von Keimbahneingriffen ethisch beurteilt werden sollte (siehe auch Fehse et al., Kap. 9). Dabei stehen Positionen, die von einem moralischen Imperativ zur Erforschung therapeutischer oder sogar *verbessernder*[12] Anwendungen der Keimbahn-Genomeditierung ausgehen (Savulescu et al., 2015), solchen Positionen gegenüber, die ein Moratorium hinsichtlich der Erforschung der Genomeditierung an Embryonen fordern.[13] Mit einer therapeutischen Veränderung des Genoms sind somit große Hoffnungen auf positive Auswirkungen verbunden, die über mehrere Generationen hinweg anhalten (z. B. die Hoffnung, eine innerhalb einer Familie in der Vergangenheit gehäuft aufgetretene genetisch bedingte Erkrankung nicht mehr weiterzuvererben). Doch auch die Angst vor schwerwiegenden negativen Konsequenzen, die ebenfalls an mehrere Generationen weitergegeben werden könnten, ist in Debatten zur Genomeditierung zentral. Diese extremen Positionen (Imperativ vs. Moratorium) innerhalb des Diskurses zur Genomeditierung von Embryonen erklären sich z. T. aus der besonderen Bedeutung, die einem Eingriff in das Genom wegen der Annahme eines *genetischen Determinismus* zukommt.

13.3.2 Komplexität der Fragestellung und Auflösung von Grenzen

Diskursen zu Genetik und Genomeditierung sowie zu Epigenetik gemeinsam ist ferner die Schwierigkeit und Vielschichtigkeit der Aufgabe, diese Bereiche ethisch zu bewer-

12 Vgl. zum Konzept des verbessernden Keimbahneingriffs den Beitrag von Dieter Birnbacher „Gentechnisches Enhancement“ im „Vierten Gentechnologiebericht“ (2018).

13 Von den 61 von Brokowski (2018) untersuchten Stellungnahmen zur Genomeditierung, die zwischen 2015 und 2018 erschienen sind, sprechen sich nur 5 % explizit gegen ein solches Moratorium aus.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ten. Dies ergibt sich aus der Komplexität der naturwissenschaftlichen Voraussetzungen, v. a. in Bezug auf die Auflösung klarer Kausalitätsbeziehungen zwischen Gen bzw. Genom, Epigenom und Umwelt. Denn es besteht Unklarheit darüber, was in Folge jener Grenzauflösungen unter den Begriff „Vererbung" fällt. So analysieren beispielsweise Lewens (2020) und Guttinger (2020) Genomeditierung aus ethischer Perspektive mit explizitem Bezug auf Erkenntnisse der Epigenetik und begründen die Komplexität der Fragestellung einer ethischen Analyse der Genomeditierung mit einem post-genomischen Verständnis von Vererbung.

Auch ohne Hinweis auf einen Zusammenhang von genetischer und epigenetischer Verursachung könnte bereits die Möglichkeit, das Genom oder auch das Epigenom mittels Gentechnik gezielt zu verändern, dazu beitragen, Konzepte von genetischer Vererbung und epigenetischer Verursachung zu verkomplizieren und vormals bestehende Grenzen aufzulösen. Dies ergibt sich zumindest dann, wenn der Eingriff in Genom oder Epigenom als *künstliche* Veränderung *natürlicher* genetischer und epigenetischer Funktionszusammenhänge bezeichnet wird. Welche ethische Relevanz die Differenz von *Natürlichkeit* und *Künstlichkeit* hierbei hat, hängt u. a. davon ab, ob ein *naturalistischer Fehlschluss* vorgenommen wird (Abschnitt 13.2.1). Zudem wurde innerhalb der Medizinethik bereits die Frage diskutiert, ob eine Veränderung der genetischen Information im Zusammenhang mit Verfahren der assistierten Reproduktion einen Einfluss auf das Konzept der genetischen Elternschaft hat (Piotrowska, 2019). Da auch die Genomeditierung als Verfahren der assistierten Reproduktion in Zukunft möglicherweise in Betracht kommt (National Academies of Sciences et al., 2020) und hierbei ebenfalls genetische Information verändert wird, könnte Piotrowskas Fragestellung in dem Artikel „Why is an egg donor a genetic parent, but not a mitochondrial donor?" (*Warum gilt eine Eizell-Spenderin als genetisches Elternteil, aber nicht eine Mitochondrien-Spenderin?*)[14] um die Frage ergänzt werden, ob auch Genom- und Epigenomeditierung an Embryonen oder Feten Konsequenzen für das Konzept genetischer Elternschaft haben.

Aus der Auflösung der Grenzen von genetischen und nicht-genetischen Kausalitätsbeziehungen folgt eine nicht nur aus naturwissenschaftlicher, sondern auch aus ethischer Sicht komplexe Ausgangssituation für die Analyse von Epigenetik sowie Genomeditierung. Laut Falomir (2018) ergibt sich für den Epigenetik-Diskurs daraus die Notwendigkeit, für eine wissenschaftliche Analyse der Epigenetik auch die Grenzen der

14 Mitochondrien sind Zellorganelle, die für die Energieversorgung der Zelle verantwortlich sind. Sie werden über die Eizelle der Mutter vererbt und enthalten ihre eigene DNA (mtDNA). Bei bestimmten Erkrankungen, die durch funktionsunfähige Mitochondrien verursacht werden, kann bei einer künstlichen Befruchtung auf verschiedene Weise dafür gesorgt werden, dass die Mitochondrien gegen solche einer Spenderin ausgetauscht werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Disziplinen aufzulösen. Gleiches gilt für Diskussionen zur Genomeditierung, die insbesondere aufgrund der Vorstellung eines (verdeckten) *genetischen Determinismus* immer zugleich aus mehreren disziplinären Blickwinkeln zu betrachten sind, damit die deterministischen Vorstellungen sowohl naturwissenschaftlich geprüft als auch ihre ethischen Konsequenzen aufgezeigt werden können. Das Erfordernis einer interdisziplinären Herangehensweise ist somit Diskursen zu Epigenetik wie zu Genom-Editierung gemein.

13.3.3 Epigenetik-Diskurs – Vererbung, Verantwortung, Gerechtigkeit

a) Vererbung und Verantwortung

Der ethische Diskurs zur Epigenetik setzt sich mit der Frage nach Verantwortung auseinander. So ist in einem Forschungsbericht der BBAW zur Epigenetik, auf den eingangs verwiesen wurde, zu lesen: „Besondere Brisanz hat die Frage, in welchem Maß es eine epigenetische Verantwortung des Individuums für die Gestaltung der Lebensumstände nachfolgender Generationen gibt" (Walter/Hümpel, 2017: 28). Schuol verweist in seiner ethischen Analyse des populärwissenschaftlichen Diskurses zur Epigenetik ebenfalls auf die Zentralität der Frage nach Verantwortung:

> Auf Seiten populärwissenschaftlicher Ratgeber werden [...] drei Hauptthemen diskutiert. [...] 1. der durch die Epigenetik eingeleitete Epochenwandel und die Ablösung von einem Genfatalismus, 2. das dadurch beförderte Thema lebensstilbedingter Steuerbarkeit der Genregulation und 3. sich in Folge dieser Steuerbarkeit ergebende Verantwortungsbereiche. [...] Die Aussage, dass mit der Epigenetik eine *transgenerationale Verantwortung* verbunden sei, wurde eingegrenzt: Gegen eine epigenetische Vererbung beim Menschen sprechen mehrere Gründe [...]. (Schuol, 2017: 368–371; Hervh. i. O.)

Was Schuol hier beschreibt, entspricht dem oben beschriebenen Konzept des *epigenetischen Determinismus*. Sowohl Schuol als an anderer Stelle auch Walter und Hümpel verweisen auf die Probleme der Annahme eines *epigenetischen Determinismus*, da dieser auf naturwissenschaftlichen Voraussetzungen beruht, die nicht bestätigt werden können. Dennoch findet sich die Annahme einer „lebensstilbedingte[n] Steuerbarkeit der Genregulation", worunter, wie oben dargelegt, beispielsweise die Ernährung fällt, gekoppelt mit der Annahme einer „epigenetische[n] Vererbung", nicht nur im populärwissenschaftlichen Bereich und in Folge dessen auch innerhalb des gesellschaftlichen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Diskurses. Sondern ein solcher *epigenetischer Determinismus* ist auch innerhalb des ethischen Diskurses zur Epigenetik auszumachen.

Ethische Analysen zur Epigenetik kommen somit z. T. zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Entweder gehen sie von epigenetischer Vererbung und Verantwortung für zukünftige Generationen grundsätzlich aus (z. B. Bode, 2016). Oder sie weisen generationenübergreifende Verantwortung explizit zurück (z. B. Schuol, 2016; Huang/King, 2018). Nur Letzteres entspricht, wie oben gezeigt, dem aktuellen Stand der Wissenschaft (für eine andere Darstellung siehe Jawaid/Mansuy, Kap. 12). Die Annahme epigenetischer Vererbung und Verantwortung für zukünftige Generationen ist somit hinfällig, solange sie naturwissenschaftlich nicht belegt ist.

b) Gerechtigkeit

Im Epigenetik-Diskurs wird der sich aus der Annahme des *epigenetischen Determinismus* ergebende Aspekt der Verantwortung für zukünftige Generationen (siehe vorheriger Abschnitt) auch als intergenerationale Gerechtigkeit bezeichnet. Da der *epigenetische Determinismus* zudem davon ausgeht, dass über eine bewusste Wahl der Umweltbedingungen ein Einfluss auf das Epigenom und somit auf die eigene Gesundheit möglich ist, wird im Epigenetik-Diskurs auch die Forderung nach Umwelt-Gerechtigkeit formuliert (gesunde Umweltbedingungen für alle). Ergänzt um die Forderung nach einem gerechten Zugang zu Gesundheitsversorgung ergibt sich die Trias: „Umweltgerechtigkeit, intergenerationale Gerechtigkeit und gerechter Zugang zu Gesundheitsversorgung“.[15]

Der Aspekt der Umweltgerechtigkeit bezeichnet einen zentralen Unterschied zwischen den Diskursen zu Genomeditierung und zu Epigenetik. Denn hier wird deutlich, dass Diskussionen zur Epigenetik sich eher im Bereich der *Public-Health*-Ethik verorten lassen, während die Debatte über die Genomeditierung zwar mit dem Verweis auf distributive Gerechtigkeit z. T. auch in diesem Bereich geführt wird, jedoch überwiegend eine individualethische Perspektive einnimmt. So ist die dreiteilige Forderung nach Umwelt-Gerechtigkeit, intergenerationaler Gerechtigkeit und gerechtem Zugang zu Gesundheitsleistungen v. a. als Forderung auf institutioneller Ebene zu verstehen. Verantwortung für die eigene Gesundheit und die Gesundheit zukünftiger Generationen wird daher bei Dupras und Kollegen nicht dem Einzelnen, sondern staatlichen Institutionen zugeschrieben. Denn es wäre falsch, die Armen der Gesellschaft dafür verantwortlich zu machen, dass sie unter ungesunden Umweltbedingungen leben, „Faktoren, die, über die Epigenetik, ihre eigene Gesundheit und die ihrer Kinder negativ

15 „environmental justice, intergenerational equity and equitable access to healthcare“ (Dupras/Ravitsky, 2016: 538; Übersetzung durch die Autorinnen).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

beeinflussen können“ (Dupras et al., 2014: 333; Übersetzung durch die Autorinnen). Hier ist erneut darauf zu verweisen, dass die Annahme einer Art epigenetischer Vererbung beim Menschen, die in diesem Zitat zum Ausdruck kommt, aus naturwissenschaftlicher Sicht nicht belegt werden kann.

13.3.4 Genomeditierungs-Diskurs – Sicherheit, Einwilligung, zukünftige Generationen

Auch in Debatten zur Genomeditierung ist die Forderung nach einem gerechten Zugang zu vielversprechenden Verfahren der Gentherapie zentral (van Dijke et al., 2018). Darüber hinaus ergibt sich v. a. mit der Relevanz, die dem Aspekt der Vererbung zukommt, eine weitere Gemeinsamkeit zu Diskursen zur Epigenetik. Debatten der Genomeditierung befassen sich überwiegend mit ethischen Fragen zu Keimbahneingriffen und fokussieren seit ihren Anfängen auf die Verantwortung für zukünftige Generationen (Agius/Busuttil, 1998). So begründet die zuvor genannte Forderung eines Moratoriums der Erforschung von Keimbahn-Genomeditierung sich aus der Problematik, dass die Folgen eines Eingriffs in das Genom auf Ebene der Keimbahn (z. B. am Embryo) an zukünftige Generationen vererbt werden können.

a) Sicherheit

Da die Auswirkungen einer Genomeditierung mit therapeutischer Intention vorab nicht vollständig bekannt sind, stellt die Weitergabe negativer Effekte an unzählige Nachfolgegenerationen eine gravierende Sicherheitsproblematik der Keimbahn-Genomeditierung dar. Aus diesem Grund wird regelmäßig als Voraussetzung eines solchen Eingriffs hinreichende Sicherheit genannt (Holm, 2019). Ein Beispiel hierzu findet sich in der folgenden Empfehlung aus einer Stellungnahme US-amerikanischer und britischer Wissenschaftsgesellschaften zu Keimbahneingriffen mittels Genomeditierung:

> Vor jeglichem Versuch, eine Schwangerschaft mit einem Embryo, der durch Genomeditierung verändert wurde, herbeizuführen, muss durch präklinische Forschung belegt werden, dass vererbbare Genomeditierung am Menschen (*heritable human genome editing*, HGGE) mit hinreichend hoher Effizienz und Präzision durchgeführt werden kann, um einen klinischen Nutzen zu generieren. Für jeden ersten Einsatz der HGGE sollte die präklinische Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit auf der Untersuchung einer signifikanten Kohorte editierter menschlicher Embryonen beruhen und sollte demonstrieren, dass der Prozess in der Lage ist, mit hoher Exaktheit eine geeignete Anzahl von Embryonen zu generieren und auszuwählen, die:

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

- beabsichtigte Editierung(en) und keine anderen Veränderungen an der/den genetischen Zielsequenz(en) aufweisen;
- keine zusätzlichen Varianten an *Off-Target*-Stellen haben, die durch den Editierungs-Prozess entstanden sind – das heißt, die Gesamtzahl neuer genomischer Varianten sollte nicht signifikant von der Zahl bei vergleichbaren nicht-editierten Embryonen abweichen;
- keine Evidenz von Mosaizismus, entstanden durch den Editierungs-Prozess, aufweisen;
- von geeignetem klinischem Grad sind, um eine Schwangerschaft herbeizuführen; und
- keine Aneuploidie-Raten haben, die höher sind, als es, basierend auf herkömmlichen Verfahren der assistierten Reproduktion, erwartet werden kann.

  (National Academy of Sciences et al., 2020: Empfehlung 5; Übersetzung durch die Autorinnen)

b) Informierte Einwilligung

Im ethischen Diskurs zur Genomeditierung besonders zentral ist neben der Sicherheit der Aspekt, dass ein Keimbahneingriff einerseits notwendigerweise ohne Zustimmung des Betroffenen durchgeführt wird, insofern er an Embryonen erfolgt. Denn Embryonen sind noch nicht zustimmungsfähig. Andererseits hat der Eingriff aufgrund der Vererbbarkeit auch Auswirkungen auf potenzielle Nachkommen dieser Embryonen. Diese können dem Eingriff ebenfalls nicht zustimmen, da sie noch nicht existieren. In englischsprachigen Texten zu ethischen Fragen von Keimbahneingriffen wird dieser Aspekt unter den Begriff des *consent* gefasst, der gewöhnlich mit *informierter Einwilligung* übersetzt wird: „issues of consent and threats to the autonomy of future generations are coming to the forefront of the debate" (Fragen der informierten Einwilligung und der Bedrohung der Autonomie zukünftiger Generationen rücken in den Vordergrund der Debatte) (Mintz et al., 2019; Übersetzung durch die Autorinnen).

In Zusammenhang mit dem Problem der Sicherheit erscheint die *consent*-Problematik für die Genomeditierung an Embryonen besonders relevant. Denn es ist offenbar unmöglich, das Problem der Unsicherheit über möglicherweise gravierende negative Folgen zu lösen, bevor die Technik erstmals an menschlichen Embryonen eingesetzt wird (Guttinger, 2020).

Das Problem, dass ein medizinischer Eingriff manchmal ohne Zustimmung des Betroffenen durchgeführt werden muss, ist zwar aus anderen Bereichen bekannt, z. B. bei der Behandlung von Kindern, bewusstlosen Personen und anderen Nicht-Einwilligungsfähigen. In der Debatte zur Genomeditierung ist die Zustimmungsproblematik aber besonders zentral, da es sich bei Embryonen und zukünftigen Generationen nicht

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

um typische Fälle handelt, in denen *consent* nicht eingeholt werden kann. Denn für Nicht-Einwilligungsfähige gilt i. d. R.:

a. zum Zeitpunkt eines Eingriffs, in den sie nicht einwilligen können, existieren sie bereits;
b. sie haben Stellvertreter, die in ihrem Interesse eine Entscheidung treffen können (bei Kindern sind dies häufig deren Eltern);
c. der Eingriff, in den sie nicht einwilligen können, ist mit besser prognostizierbaren Risiken verbunden als es ein erster klinischer Einsatz der Genomeditierung wäre (Aspekt der Sicherheit, siehe oben);
d. ihre Existenz hängt nicht von dem Eingriff selbst ab.

Diese vier Voraussetzungen treffen sowohl auf Embryonen, an denen eine Genomeditierung vorgenommen wird, als auch auf deren potenzielle Nachkommen, d. h. auf zukünftige Generationen, i. d. R. nicht zu. Ein vererbbarer Eingriff in das Genom von Embryonen oder Keimzellen ist somit selbst dann problematisch, wenn hinreichende Sicherheit vorausgesetzt werden könnte, da dann noch immer drei der genannten, auf *consent* bezogenen Aspekte (a, b und d) nicht gelten.

c) Auswirkungen auf Embryonen und zukünftige Generationen

Trotz der Zentralität des *consent*-Problems im gegenwärtigen Diskurs zur Genomeditierung gibt es auch Kritik an diesem Aspekt. Denn diese Position unterlasse es, darauf zu verweisen, wie ein solcher *consent* eingeholt werden könne (Cavaliere, 2018: 218). Innerhalb von Debatten zur Genomeditierung wird jedoch das Problem der Vererbbarkeit von Keimbahneingriffen auch aus anderen Gründen als der Nicht-Zustimmungsfähigkeit bzw. Nicht-Einwilligungsfähigkeit von Embryonen und zukünftigen Generationen als problematisch angesehen.

Abhängig vom moralischen Status des Embryos könnte es unzulässig sein, den Embryo zur Erforschung der Genomeditierung zu verwenden und im Anschluss zu verwerfen. Doch auch, wenn der Embryo nach der Genomeditierung nicht verworfen, sondern zur Herbeiführung einer Schwangerschaft einer Frau implantiert wird, ist ein Eingriff in dessen Genom aus ethischen Gründen möglicherweise problematisch. Z. T. begründet sich dies aus dem Recht des Embryos und dessen potentieller Nachkommen auf eine offene Zukunft.[16] Damit verbunden ist die Problematik eines negativen Ein-

16 Zurückgehend auf Joel Feinberg's Konzept eines „right of the child of an open future", vgl. im Genomeditierungs-Diskurs z. B. Mintz et al. (2019).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

flusses auf das Verhältnis zwischen den Generationen, indem die eine Generation auf die Zusammensetzung des Genoms der anderen Generation Einfluss nehme, was aus ethischer Sicht negativ zu beurteilen sei.[17]

Der moralische Status des Embryos ist nicht nur für Debatten zur Genomeditierung auf Keimbahnebene relevant, sondern auch in Bezug auf die sogenannte pränatale Diagnostik (PND) und Präimplantationsdiagnostik (PID) von Bedeutung. Bei der PID werden Embryonen genetisch untersucht und daraufhin diejenigen unter ihnen ausgewählt und mit dem Ziel einer Schwangerschaft implantiert, die vermeintlich „gesund" sind. Im ethischen Diskurs zur Genom-Editierung wird mitunter die Annahme vertreten, dass die Genomeditierung eine Alternative zur PID darstellen könnte. Einige Arbeiten untersuchen daher PID und Genomeditierung vergleichend und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Frage, welche der beiden reproduktionsmedizinischen Technologien aus ethischer Sicht vorzugswürdig wäre. Allerdings ist dieser Vergleich vielleicht obsolet. Denn ein reproduktionsmedizinischer Einsatz der Genomeditierung ohne nachfolgende Präimplantationsdiagnostik und Embryonenselektion scheint aus Gründen der Sicherheit ohnehin nicht in Betracht zu kommen (National Academy of Sciences et al., 2020). Insofern man davon ausgeht, dass der moralische Status des Embryos es verbietet, im Rahmen assistierter Reproduktionsmedizin eine Selektion von Embryonen vorzunehmen, wären somit sowohl PID als auch Genomeditierung nicht akzeptabel.

13.4 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sowohl im Diskurs zur Epigenetik als auch zur Genomeditierung ethische Argumente mit Bezug auf zukünftige Generationen und Gerechtigkeit eine zentrale Rolle spielen.

Zu Beginn des vorliegenden Kapitels wurden die Annahmen des *genetischen Determinismus*, der Grundlage eines *genetischen Essentialismus* ist, des *epigenetischen Determinismus* sowie des *genetischen* und *epigenetischen Exzeptionalismus* analysiert und kritisch diskutiert. Die Ausführungen zum ethischen Diskurs zur Epigenetik zeigen, dass die Vorstellung eines *epigenetischen Determinismus* nicht nur im populärwissenschaftlichen, sondern auch im ethischen Diskurs mitunter auszumachen ist. Ethische Debatten zur Epigenetik distanzieren sich aber z. T. von diesem deterministischen Verständnis. Das hat zur Folge, dass sich der Fokus im ethischen Diskurs zur Epigenetik von Verantwor-

17 Diese Argumentation geht auf Habermas (2001) zurück. Sie findet sich innerhalb der Debatte zum Vergleich von Genomeditierung und Präimplantationsdiagnostik bei Rehmann-Sutter (2018). Vgl. auch Lanzerath (2018: 121).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

tung für die eigene Gesundheit und die nachfolgender Generationen auf Gerechtigkeit verschiebt. Gemeint ist hier Gerechtigkeit z. B. in Bezug auf Zugang zu gesunden Umweltbedingungen, unabhängig davon, ob diese mit oder ohne Vermittlung über das Epigenom zur Gesundheit beitragen.

Aus einer Analyse des Diskurses zur Genomeditierung wird ersichtlich, dass v. a. Keimbahneingriffe ethisch untersucht werden und hierbei eine Konzentration auf den Aspekt der Vererbung stattfindet. Es ist zu fragen, ob damit ein impliziter *genetischer Determinismus* oder sogar ein *genetischer Essentialismus* einhergeht: Der Determinismus könnte hierbei in der Zentralität des Aspekts der Vererbbarkeit liegen, da nur genetische Information vererbt wird. Spielt der Aspekt der Vererbung und der Veränderung des Genoms in Debatten zur Genomeditierung eine ausschlaggebendere Rolle als die Sicherheitsproblematik? Wird dem Problem, dass Embryonen und deren potenzielle Nachkommen in einen Keimbahneingriff nicht einwilligen können, deshalb ein so hoher Stellenwert zugeschrieben, da es sich um einen genetischen Eingriff handelt?

Unter einer solchen Voraussetzung eines *starken genetischen Determinismus*, der um einen *epigenetischen Determinismus* ergänzt würde, wäre nicht nur die Genomeditierung, sondern auch die Epigenomeditierung gerade deshalb ethisch relevant, da auch sie einen Einfluss auf das Genom hätte. Wie dieser Einfluss von Genomeditierung und Epigenomeditierung jeweils ethisch bewertet wird, hängt daher zunächst davon ab, ob die Annahme eines *genetischen* und *epigenetischen Determinismus* vertreten wird. Diese Annahmen werden im ethischen Diskurs zunehmend kritisch gesehen, da sie aus naturwissenschaftlicher Sicht nicht bestätigt werden können. Insbesondere in populärwissenschaftlichen Debatten scheinen sie hingegen fortzubestehen, was schließlich auch Einfluss auf die öffentliche Diskussion nimmt. Da gerade zur Genomeditierung eine breite öffentliche Diskussion erforderlich ist, ist ein reflektierter Umgang mit den verschiedenen -ismen, die hier analysiert wurden, zentral.

13.5 Literaturverzeichnis

Agius, E./Busuttil, S. (Hrsg.) (1998): Germ-line intervention and our responsibilities to future generations. Springer/Kluwer, Dordrecht.

Birnbacher, D. (2018): Gentechnisches Enhancement. In: Hucho, F. et al. (Hrsg.): Vierter Gentechnologiebericht. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden: 237–250.

Bode, P. (2016): Identität und Nichtidentität. Intergenerationale Gerechtigkeit als Gegenstand einer Ethik der Epigenetik. In: Heil, R. et al. (Hrsg.): Epigenetik. Ethische, rechtliche und soziale Aspekte. Springer, Wiesbaden: 59–73.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Brokowski, C. (2018): Do CRISPR germline ethics statements cut it? In: The CRISPR Journal 1(2): 115–125. DOI: 10.1089/crispr.2017.0024.

Cavaliere, G. (2018): Genome editing and assisted reproduction. Curing embryos, society or prospective parents? In: Med Health Care and Philos 21(2): 215–225. DOI: 10.1007/s11019-017-9793-y.

Dar-Nimrod, I./Heine, S. J. (2011): Genetic essentialism. On the deceptive determinism of DNA. In: Philosophical Bulletin 137(5): 800–818. DOI: 10.1037/a0021860.

Dupras, C./Bunnik, E. M. (2021): Toward a framework for assessing privacy risks in multi-omic research and databases. In: Am J Bioeth, Online-Publikation 12.01.2021. DOI: 10.1080/15265161.2020.1863516.

Dupras, C./Ravitsky, V. (2016): The ambiguous nature of epigenetic responsibility. In: J Med Ethics 42(8): 534–541. DOI: 0.1136/medethics-2015-103295.

Dupras, C. et al. (2014): Epigenetics and the environment in bioethics. In: Bioethics 28(7): 327–334. DOI: 10.1111/j.1467-8519.2012.02007.x.

Dupras, C. et al. (2018): Epigenetic discrimination. Emerging applications of epigenetics pointing to the limitations of policies against genetic discrimination. In: Frontiers in Genetics 9: 202, Online-Publikation 08.06.2018. DOI: 10.3389/fgene.2018.00202.

Dupras, C. et al. (2020): Selling direct-to-consumer epigenetic tests. Are we ready? In: Nat Rev Genet 21: 335–336. DOI: 10.1038/s41576-020-0215-2.

Falomir, S. (2018): Epigenetics and metaphor. Language of limits. In: Technoethic Arts 16(3): 259–302. DOI: 10.1386/tear.16.3.295_1.

Garrison, N. A. et al. (2019): Genomic contextualism. Shifting the rhetoric of genetic exceptionalism. In: Am J Bioeth 19(1): 51–63. DOI: 10.1080/15265161.2018.1544304.

Green, M. J./Botkin, J. R. (2003): „Genetic Exceptionalism" in medicine. Clarifying the differences between genetic and nongenetic tests. In: Ann Intern Med 138(7): 571–575. DOI: 10.7326/0003-4819-138-7-200304010-00013.

Guttinger, S. (2020): Editing the reactive genome. Towards a postgenomic ethics of germline editing. In: J Appl Philos 37(1): 58–72. DOI: 10.1111/japp.12367.

Habermas, J. (2001): Die Zukunft der menschlichen Natur. Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik? Suhrkamp, Frankfurt am Main.

Hanna, C. W./Kelsey, G. (2014): The specification of imprints in mammals. In: Heredity 113: 176–183. DOI: 10.1038/hdy.2014.54.

Holm, S. (2019): Let us assume that gene editing is safe. The role of safety arguments in the gene editing debate. In: CQ 28(1): 100–111. DOI: 10.1017/S0963180118000439.

Huang, J. Y./King, N. B. (2018): Epigenetics changes nothing. What a new scientific field does and does not mean for ethics and social justice. In: Public Health Ethics 11(11): 69–81. DOI: 10.1093/phe/phx013.

Lanzerath, D. (2018): Ethische Kriterien und Argumente im Wandel der Zeit. In: Hucho, F. et al. (Hrsg.): Vierter Gentechnologiebericht. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden: 103–128.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Lewens, T. (2020): Blurring the germline. Genome editing and transgenerational epigenetic inheritance. In: Bioethics 34(1): 7–15. DOI: 10.1111/bioe.12606.

Mintz, R. L. et al. (2019): Will CRISPR germline engineering close the door to an open future? In: Sci Eng Ethics 25(5): 1409–1423. DOI: 10.1007/s11948-018-0069-6.

National Academy of Sciences et al. (2020): Heritable human genome editing. Consensus study report. The National Academies Press, Washington.

Nelkin, D./Lindee, M. (1995): The DNA mystique. The gene as a cultural icon. W. H. Freeman and Company, New York.

Piotrowska, M. (2019): Why is an egg donor a genetic parent, but not a mitochondrial donor? In: CQ 28(3): 488–498. DOI: 10.1017/s0963180119000410.

Rehmann-Sutter, C. (2018): Why human germline editing is more problematic than selecting between embryos. Ethically considering intergenerational relationships. In: The New Bioethics 24(1): 9–25. DOI: 10.1080/20502877.2018.1441669.

Resnik, D. B./Vorhaus, D. B. (2006): Genetic modification and genetic determinism. In: Philos Ethics Humanit Med 1(9), Online-Publikation 26.06.2006. DOI: 10.1186/1747-5341-1-9.

Savulescu, J. et al. (2015): The moral imperative to continue gene editing research on human embryos. In: Protein Cell 6(7): 476–479. DOI 10.1007/s13238-015-0184-y.

Schuol, S. (2016): Widerlegt die Epigenetik den Gendeterminismus? Es kommt darauf an … In: Heil, R. et al. (Hrsg.): Epigenetik. Ethische, rechtliche und soziale Aspekte. Springer, Wiesbaden: 45–58.

Schuol, S. (2017): Das regulierte Gen. Implikationen der Epigenetik für Biophilosophie und Bioethik. Karl Alber, Freiburg/München.

Tappeser, B./Hoffmann, A.-K. (2004): Das überholte Paradigma der Gentechnik. Zum zentralen Dogma der Molekularbiologie fünfzig Jahre nach der Entdeckung der DNA-Struktur. In: AgrarBündnis e.V. (Hrsg.): Der kritische Agrarbericht 2004. ABL Verlag, Hamm: 220–224. Unter: https://www.kritischer-agrarbericht.de/fileadmin/Daten-KAB/KAB-2004/Tappeser_Hoffmann.pdf [11.02.2021].

Tobi, E. W. et al. (2014): DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. In: Nat Commun 5(5592), Online-Publikation 26.11.2014. DOI: 10.1038/ncomms6592.

van Dijke, I. et al. (2018): The ethics of clinical applications of germline genome modification. A systematic review of reasons. In: Hum Reprod 33(9): 1777–1796. DOI: 10.1093/humrep/dey257.

Waggoner, M. R./Uller, T. (2015): Epigenetic determinism in science and society. In: New Genetics and Society 34(2): 177–195. DOI: 10.1080/14636778.2015.1033052.

Walter, J./Hümpel, A. (Hrsg.) (2017): Epigenetik. Implikationen für die Lebens und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Annette Leßmöllmann

14. Spotlight: Das „Bürgerdelphi Keimbahntherapie“

14.1 Ausgangslage: Keimbahntherapie und Bürger*innenbeteiligung

Im November 2018 teilte der chinesische Biophysiker He Jiankui der Nachrichtenagentur Associated Press (AP) mit, das Genom zweier Zwillingsmädchen verändert zu haben (siehe auch Fehse et al., Kap. 9). Sein Ziel sei es gewesen, die Zellen der Kinder resistent gegen HI-Viren werden zu lassen. Diese Äußerung wirkte wie eine „CRISPR bombshell“ (Normile, 2018), denn der Forscher hatte die CRISPR/Cas9-Technik[1] an menschlichen Keimzellen verwendet und die veränderten Embryonen in eine menschliche Gebärmutter eingepflanzt – und damit gezeigt, wie Forschung legale und ethische Grenzen überschreiten kann. Deren Sicherung wurde dann auch umgehend eingefordert, u. a. von einer der Co-Erfinderinnen von CRISPR, Jennifer Doudna (Berkeley News, 2018; siehe auch Fehse et al., Kap. 9). Die mediale Resonanz auf diesen Einsatz der „Genschere“ war international hoch. Der Deutsche Ethikrat verurteilte Hes Vorgehen und attestierte ihm in einer Pressemitteilung eine ernste ethische Pflichtverletzung (Deutscher Ethikrat, 2018). 2019 legte dieser eine Stellungnahme vor, in der er Keimbahneingriffe als unverantwortlich einschätzte und sich für verbindliche internationale Vereinbarungen aussprach (Deutscher Ethikrat, 2019).

Hes „Bombe“ platzte kurz nach Abschluss unseres explorativen „Bürgerdelphi Keimbahntherapie“ (BUEDEKA),[2] einem Deliberationsformat, d. h. einem Instrument zur Meinungs- und Entscheidungsfindung unter Einbeziehung von zufällig gewählten Bürger*innen. Es wurde von Ralf Grötker (Explorat Berlin; Grötker, 2017) entwickelt

1 Die CRISPR/Cas9-Technik dient dem gezielten Eingriff in das Erbgut von Organismen und wird oft auch als „Genschere“ bezeichnet. Zur Erläuterung dieser Technik und ihrer Anwendungspotenziale siehe Clemens, Kap. 7, und Fehse et al., Kap. 9.

2 Eine ausführliche Dokumentation des Projekts findet sich unter: www.buedeka.de [16.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

und von ihm in Kooperation mit meinem Lehrstuhl umgesetzt; gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

CRISPR/Cas9 und die Keimbahntherapie bieten sich für ein Bürger*innenbeteiligungsverfahren an, weil sie massive Auswirkungen auf die Alltagswelt haben können – etwa, weil durch dieses Verfahren auch verbessernde Eingriffe in den menschlichen Körper denkbar werden („Enhancement“). Ethisch fundierte Regeln des Zusammenlebens und des Forschens werden notwendig, die es zu entwickeln gilt. Unter der Annahme, dass es die Demokratie stärkt, wenn Bürger*innen mit ihren Perspektiven in Deliberationsprozesse einbezogen werden,[3] wurde eine Vielzahl von Formaten entwickelt (u. a. Goldschmidt, 2014).

In der folgenden Darstellung soll das Potenzial einer spezifischen Variante eines Beteiligungsverfahrens für die transparente Deliberation und Partizipation von Bürger*innen aufgezeigt werden. Das „Bürgerdelphi Keimbahntherapie“ legten wir explorativ und ergebnisoffen an: Ziel war es, ein komplexes Thema für Lai*innen zu erschließen, sie zu einem informierten Urteil zu befähigen und „zu Resultaten zu gelangen, die an den aktuellen politischen Diskurs anschlussfähig sind“ (Grötker/Klatt, 2018: 10). Eines unserer Ziele war dabei auch, das Bürgerdelphi zu evaluieren, weswegen wir parallel eine Begleitforschung einrichteten (Cacean, 2019).

14.2 Ziel und Methoden von BUEDEKA

In einem Delphiverfahren werden Expert*innen zu einem auf unsicherem Wissen beruhenden, umstrittenen oder politisch unentschiedenen Sachverhalt befragt. In unterschiedlich ausgestaltbaren Prozessen wird die treffendste Beurteilung oder auch die Mehrheitsmeinung herausgefiltert (vgl. Häder, 2009). Das Bürgerdelphi verbindet diese Prinzipien mit Methoden eines Bürger*innenforums oder einer „Planungszelle“, durch die Bürger*innen über mehrere Monate und begleitet von Expert*innen und Moderation informierte und reflektierte Meinungen bezüglich einer gesellschaftlichen Problemlage ausbilden. Die Ergebnisse können dabei von unterschiedlicher Art sein: Sie können Lösungsvorschläge beinhalten oder aus der Zusammenstellung wichtiger Interessenskonflikte bestehen.

Für unser Bürgerdelphi wurden über Onlinenetzwerke, Anzeigen und Aushänge 26 Teilnehmende aus dem Raum Berlin gewonnen (18 Frauen, 9 Männer): Durchschnittsalter 42 Jahre, 18 mit Hochschulabschluss, davon 7 mit Promotion. Leider ergaben unse-

3 Zu Verständnis, Formen und Stellenwert von Partizipation siehe auch Winkler/Prainsack, Kap. 17, und Schicktanz/Buhr, Kap. 18.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

re Rekrutierungswege überwiegend Rücklauf aus einem akademischen Milieu, was die Teilnehmenden deutlich kritisierten. Das Bürgerdelphi gliederte sich in drei Phasen: Einer Vor-Ort-Auftaktveranstaltung am 28.04.2018 in Berlin, der „Remote"-Diskussionsphase von Mai bis Anfang Juli via Telefon und Onlineplattform, der Erstellung und Versendung des Abschlussberichts im September sowie der Abschlussveranstaltung im November mit einer Podiumsdiskussion im Rahmen der Berlin Science Week.[4]

Die halbtägige Auftaktveranstaltung hatte insbesondere zum Ziel, die Teilnehmenden in die Lage zu versetzen, als Gruppe Leitfragen zu entwickeln und sich hierfür Informationen und Anregungen von Expert*innenseite zu holen. Die Projektleitenden moderierten diesen Prozess der Fragenentwicklung, verdichteten die Ergebnisse und gaben Hilfestellung, wenn Debatten sich festfuhren. Gewappnet mit ihren eigenen Fragen traten die Teilnehmenden in Austausch mit einem Experten, Sascha Karberg, Wissenschaftsjournalist mit Schwerpunkt Life Sciences und Leiter der Wissenschaftsredaktion beim Berliner *Tagesspiegel*. Wir drehten also den gängigen Ablauf – *erst* Input, *dann* Diskussion – um, um den Teilnehmenden größtmögliche Souveränität über ihren Erkenntnisprozess zu geben. Auch wählten wir mit Sascha Karberg einen Vermittler mit Expertenstatus im Bereich Keimbahntherapie, der als Wissenschaftsjournalist an der Schnittstelle zwischen Forschung auf der einen Seite und Fragen und Anforderungen diverser Öffentlichkeiten auf der anderen Seite tätig ist. So hatten die Teilnehmenden einen Ansprechpartner, der sowohl die naturwissenschaftlichen Hintergründe als auch ihre gesellschaftlichen Implikationen im Blick hatte.

Nach dem Austausch mit Karberg arbeiteten die Teilnehmenden zentrale Leitfragen für das Bürgerdelphi heraus, die dann wiederum mit dem Experten diskutiert und dabei präzisiert wurden. Auch hier fungierten die Projektleitenden nur als Moderator*innen. Diese drei zentralen Fragen bildeten die Grundlage für die Diskussionsphase:

1. Sollte/dürfte die Keimbahntherapie eingesetzt werden, obwohl man die Folgen nicht kennt?
2. Kann ein Missbrauch der Keimbahntherapie effektiv verhindert werden?
3. Lässt sich die Keimbahntherapie wirklich regulieren? Und wenn ja, von wem?

Aus den drei Fragestellungen entwickelte das Projektleitungsteam Stellungnahmen, die in Form von Pro-Kontra-Positionen aufbereitet und den Teilnehmenden für die Diskussionsphase zur Verfügung gestellt wurden (eigene Recherchen waren in dieser „Remo-

4 Siehe unter: https://berlinscienceweek.com/about-science-week/ [16.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

te“-Phase selbstverständlich immer möglich).[5] Die Interaktion der Projektleitung mit den Teilnehmenden sowie der Teilnehmenden untereinander erfolgte über individuelle Telefongespräche, schriftliche Befragungen sowie über eine Onlineplattform. Um die Kommunikationswege in der Begleitforschung vergleichen zu können, kommunizierte eine Gruppe nur über die Onlineplattform, die andere über Telefon und Plattform. Die Ergebnisse der Befragungen und Debatten wurden auf dem Onlineportal zusammengefasst. Aus dem Gesamtergebnis wurde ein Abschlussbericht (Grötker/Klatt, 2018) erstellt, der an ausgewählte Politiker*innen in Bundes- und Landespolitik, Gremien und Medien versandt wurde. Er war Diskussionsgegenstand mit Politiker*innen und Teilnehmenden bei der sehr gut besuchten Abschlussveranstaltung im Rahmen der Berlin Science Week und fand Niederschlag in einigen Medien.[6]

14.3 Ergebnisse des Bürgerdelphis

Wie nicht anders zu erwarten, bildete dieses Bürgerdelphi bei vielen Fragestellungen ein breites Meinungsspektrum ab. In einigen Punkten kamen die Teilnehmenden aber zu mehrheitlich vertretenen Ergebnissen. Insbesondere sprachen sie sich überwiegend dafür aus, das bestehende Verbot der Grundlagenforschung zur Keimbahntherapie in Deutschland zu lockern, weil sie die Ansicht vertraten, dass Deutschland damit eine aktive Rolle bei der internationalen Regulierung der Keimbahntherapie einnehmen kann. Damit kamen die Delphibeteiligten zu einer ganz ähnlichen Einschätzung wie der Deutsche Ethikrat (2019). Für diesen Standpunkt kann exemplarisch folgende Aussage stehen: „Wenn Deutschland sich hier nicht beteiligt, können wir international auch in Sachen Regulierung nicht mitreden und mitgestalten“ (Grötker/Klatt, 2018: 49). Im Einzelnen erarbeiteten die Teilnehmenden zu allen drei Fragen Ergebnisse: Frage 1 bezog sich insbesondere auf die Chancen und Risiken einer Keimbahntherapie. Hier neigten die Teilnehmenden tendenziell der Einschätzung zu, einer an sich als risikobehaftet beurteilten Therapie doch Möglichkeiten der Umsetzung einzuräumen und diese durch weitere Forschung zu flankieren. Die Aussage eines/einer Teilnehmer*in illustriert ein Argumentationsmuster, das den Unterschied zwischen einem Eingriff in Körperzellen (= nicht vererbbar, sog. somatische Gentherapie)[7] und einem in Keimzellen (= vererbbar,

5 Das gesamte Material findet sich im digitalen Anhang zum Ergebnisbericht (Grötker/Klatt, 2018); siehe unter: http://www.explorat.de/wp-content/uploads/2018/BuedekaDigitalerAnhang.pdf [16.06.2021].

6 Siehe unter: http://www.buedeka.de/ [16.06.2021].

7 Siehe Fehse, Kap. 6, zum aktuellen Sachstand.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

sog. Keimbahntherapie) thematisiert. Er/sie stellt damit einen möglichen Nutzen der Erforschung der Keimbahntherapie für die somatische Gentherapie heraus:

> Es gibt die Meinung, dass die somatische Gentherapie viel größere Chancen birgt als die Keimbahntherapie und dass von der somatischen Gentherapie auch mehr Menschen profitieren. Gerade die Forschung in Richtung Keimbahntherapie könnte aber auch helfen, genau jene biologischen Vorgänge besser zu verstehen, die es für die Weiterentwicklung der somatischen Gentherapie braucht. (Grötker/Klatt, 2018: 25)

Beim Thema „gesellschaftliche Risiken" wurde von vielen Teilnehmenden die Gefahr eines Missbrauchs der CRISPR/Cas9-Technologie ebenso wie der Keimbahntherapie thematisiert (Grötker/Klatt, 2018: 28/30). Dabei wurde teilweise zwischen Grundlagenforschung, klinischer Forschung und Therapie nicht mehr differenziert. In den Äußerungen zeigte sich sogar Misstrauen insbesondere gegenüber der Forschung. Trotzdem leiteten die Teilnehmenden daraus kein Forschungsverbot ab, sondern plädierten überwiegend für mehr Forschung, um gesundheitliche Risiken zu minimieren. Der anscheinende Widerspruch löst sich vermutlich auf, wenn man bedenkt, dass es durchaus ein Misstrauen gegen die Forschung als Institution und gleichzeitig Vertrauen in einzelne Forschungsaktivitäten geben kann (und umgekehrt).

Im Fragenblock 3 sprachen sich die Teilnehmenden deutlich dafür aus, Grundlagenforschung zu ermöglichen, auch, um perspektivisch Erbkrankheiten wie die Mukoviszidose zu heilen. Das Argumentationsmuster, einer risikobehafteten Therapie nicht von vornherein das Vertrauen zu entziehen (auch mit Hinweisen auf historische Erfahrungen, etwa mit den Röntgenstrahlen), findet sich öfter. Gegen klinische Studien wandten sich die Teilnehmenden nicht, forderten also auch kein Moratorium. Sie befürworteten aber, dass die Durchführenden eine Selbstverpflichtung in Form eines Anforderungskatalogs eingehen. „Die Einigung auf eine Liste mit Anforderungen scheint international noch am ehesten machbar zu sein und am besten kontrollierbar" (Grötker/Klatt, 2018: 52).

Unsere Begleitforschung untersuchte unter anderem mithilfe der Argumentanalyse (Betz/Brun, 2016), wie sich die Argumentqualität entwickelte. Sie ergab den vorsichtigen Befund, dass sich über die verschiedenen argumentativen Runden eine leichte Steigerung der argumentativen Kompetenz messen ließ. Dabei unterschieden sich die beiden Gruppen (Telefongruppe, Digitalgruppe) nicht. Zudem untersuchten wir, ob das Projekt die üblichen Qualitätskriterien für Beteiligungsprojekte erfüllt (Kompetenzentwicklung, Effizienz, Fairness, Transparenz, Legitimität). Hierzu wurden die Teilnehmenden während der Auftaktveranstaltung sowie während und nach der Diskussions-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

phase befragt. Es zeigte sich, dass das Verfahren überwiegend als sehr gut bewertet wurde. Vielfach hörten wir: „Das könnte gerne öfter gemacht werden“, was angesichts des immensen Zeiteinsatzes der Teilnehmenden durchaus überraschte. Dieser Zeiteinsatz wurde dann auch teilweise kritisiert. Dennoch ist die Effizienz des Projekts als zufriedenstellend zu bewerten, insbesondere, da ein Teil der Arbeit „remote“, also online und/oder telefonisch, geleistet wurde, sodass aufwendige Treffen wegfielen (ein Aspekt, der in Pandemiezeiten besonders relevant für deliberative Prozesse ist). Die Teilnehmenden fühlten sich fair und transparent behandelt, was insbesondere für ihre Doppelrolle wichtig war: als Teilnehmende des Meinungsbildungs- und Beratungsprozesses und als Untersuchte in der Begleitforschung. Die Strategie, die Teilnehmenden vieles selbst erarbeiten zu lassen, wurde zwar als Form der Selbstwirksamkeit wertgeschätzt, führte allerdings auch zu Orientierungsschwierigkeiten. Ihren Abschlussbericht schätzten sie für die gesellschaftliche Debatte als relevant ein, einige sogar als „innovativ“ (Grötker/Klatt, 2018: 30). Wir konnten zeigen, dass ein „Remote“-Prozess in Kombination mit einer Auftaktveranstaltung, die mit geeigneten Methoden Verbindlichkeit herstellt (Cacean, 2019), umsetzbar ist und dadurch auch in größerem Umfang durchführbar wird. Allerdings steht und fällt ein solches Projekt mit der Qualität der Onlinepräsenz, was auch die Kosten in die Höhe treiben kann.

14.4 Fazit

Bürgerdelphis können sowohl im Rahmen einer partizipativen Politikberatung eingesetzt werden als auch, um qualifizierte Meinungsbildungsprozesse bei Bürger*innen anzustoßen und sie eigene fundierte Argumentationslinien rund um wissenschaftliche und ethisch relevante Sachverhalte finden zu lassen. Sie können also ein Element der Beteiligung und der qualifizierten Willensbildung sein. In unserem Bürgerdelphi arbeiteten die Teilnehmenden zentrale ethische Fragen zur Keimbahntherapie mittels CRISPR/Cas heraus, die ihren Alltag, ihre Lebensentscheidungen und das Wohl und Wehe zukünftiger Generationen berühren – und kamen dabei unabhängig teilweise zu ähnlichen Einschätzungen wie der Deutsche Ethikrat. Kurz nach Beendigung unseres Bürgerdelphis trat genau der Ernstfall ein, auf den sich die Teilnehmenden in gewisser Weise vorbereitet hatten: die intensive Debatte, die auf den Eingriff in die Keimbahn der chinesischen Zwillinge durch den chinesischen Forscher He folgte. Im Sinne des Deliberationsgedankens hatten unsere Teilnehmenden vorab Sach- und Argumentationskompetenz erworben, die sie vermutlich gut auf diese gesellschaftliche Debatte vorbereitet haben. Wie stark das Verfahren durch Anschlusskommunikation in die Familien und Netzwerke wirkte, können wir nur vermuten; das sollte in zukünftigen Verfah-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ren in die Beobachtung einbezogen werden. Durch Verkopplung mit einer Lehrveranstaltung am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) hat das Verfahren den wissenschaftlichen Nachwuchs erreicht. Wie stark ein Empowerment durch ein Bürgerdelphi fortwirkt, wäre eine anschließende Untersuchung wert. Bürgerdelphis sind kleinteilige Verfahren, sodass der Aufwand gut im Blick behalten werden muss. Hier kann die geschickte Verknüpfung von Vor-Ort-Arbeit mit Arbeit auf Onlineplattformen helfen, welche allerdings hervorragende Schnittstellen für die Interaktion bieten müssen. Um den Teilnehmendenkreis über die Welt der Universitätsabsolvent*innen hinaus zu öffnen – die sich auf unsere Aufrufe überwiegend gemeldet hatten –, empfiehlt sich eine aufsuchende Strategie, um etwa in Berufsschulen für die Teilnahme zu werben (Humm et al., 2020).

14.5 Literaturverzeichnis

Berkeley News (2018): CRISPR co-inventor responds to claim of first genetically edited babies. Online-Publikation 26.11.2018. Unter: https://news.berkeley.edu/2018/11/26/doudna-responds-to-claim-of-first-crispr-edited-babies/ [14.06.2021].

Betz, G./Brun, G. (2016): Analysing practical argumentation. In: Hanson, S. O./ Hirsch Hadorn, G. (Hrsg.): The argumentative turn in policy analysis. Reasoning about uncertainty. Springer, Dordrecht: 39–77.

Cacean, S. (2019): Forschungsbericht Bürgerdelphi Keimbahntherapie. Karlsruher Institut für Technologie. DOI: 10.5445/IR/1000096788.

Deutscher Ethikrat (2018): Anwendung von Keimbahneingriffen derzeit ethisch nicht vertretbar. Unter: https://www.ethikrat.org/mitteilungen/mitteilungen/2018/anwendung-von-keimbahneingriffen-derzeit-ethisch-nicht-vertretbar/#:~:text=Die%20am%20heutigen%20Montag%2C%20dem,ernste%20Verletzung%20ethischer%20Verpflichtungen%20dar. [14.06.2021].

Deutscher Ethikrat (2019): Stellungnahme: Eingriffe in Die Menschliche Keimbahn. Unter: https://www.ethikrat.org/mitteilungen/2019/ethikrat-keimbahneingriffe-derzeit-zu-risikoreich-aber-ethisch-nicht-grundsaetzlich-auszuschliessen/ [14.06.2021].

Goldschmidt, R. (2014): Kriterien zur Evaluation von Dialog- und Beteiligungsverfahren. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden.

Grötker, R. (2017): Expertenkonsultationen und Stakeholder-Befragungen mit Deliberativem Delphi. (Expert consultations and stakeholder-surveys with Deliberative Delphi). Unter: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3256258 [14.06.2021].

Grötker, R./Klatt, K. (2018): Ergebnisbericht Bürgerdelphi Keimbahntherapie. Karlsruher Institut für Technologie. DOI: 10.5445/IR/1000096789.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Häder, M. (2009): Delphi-Befragungen: Ein Arbeitsbuch. Lehrbuch. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden.

Humm, C. et al. (2020): Feeling left out: Underserved audiences in science communication. In: Media and Communication 8(1): 164–176.

Normile, D. (2018): CRISPR bombshell: Chinese researcher claims to have created gene-edited twins. Online-Publikation 26.11.2018. Unter: https://www.sciencemag.org/news/2018/11/crispr-bombshell-chinese-researcher-claims-have-created-gene-edited-twins [14.06.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Jochen Taupitz

15. Humane Hirnorganoide: Die deutsche Rechtslage

15.1 Einleitung

Hirnorganoide (zerebrale Organoide, „cerebroids")[1] sind außerhalb des Körpers aus Stammzellen kultivierte, dreidimensionle Zellverbände, die in Zelltypen, Aufbau und Funktion verschiedenen Gehirnbereichen ähneln.[2] Spezielle Rechtsregeln zur Herstellung und Verwendung von Organoiden im Allgemeinen oder für Hirnorganoide im Besonderen existieren in Deutschland nicht. Deren juristische Einordnung hat wie diejenige anderer menschlicher Zellen, Gewebe und Organe mehrere Regelungsbereiche in den Blick zu nehmen: Zum einen geht es um die Herkunft bzw. um die Gewinnung des Ausgangsmaterials, sodann um die Einordnung der Organoide selbst und schließlich um die Art und Weise ihrer (geplanten) Verwendung.

Die Rechtslage zur Herstellung von Organoiden im Allgemeinen einschließlich der Gewinnung des Ausgangsmaterials sowie zur späteren Verwendung der Organoide hat der Verfasser ausführlich bereits an anderer Stelle dargestellt.[3] Besonderheiten für Hirnorganoide ergeben sich insoweit nicht, sodass hier zusammengefasst nur Folgendes auszuführen ist: Bei Hirnorganoiden, die aus menschlichen Körperzellen über induzierte pluripotente Stammzellen kultiviert werden,[4] stellt sich in zugespitzter Form die seit langem insbesondere im Zusammenhang mit Biobanken[5] diskutierte Frage, wie spezifisch die Spender der Ausgangszellen (über ihre Einwilligung in die Entnahme der Zellen hinaus)[6] über die spätere Verwendung informiert sein und darin einwilli-

1 So die Bezeichnung von Baertschi et al. (2020: 3).

2 Zu Informationen über Organoide siehe Bartfeld et al. (2020) sowie Zenke/Bartfeld (Kap. 5).

3 Taupitz (2020a: 805 ff.); Taupitz (2020b: 212 ff.).

4 Sofern es sich um embryonale Stammzellen handelt, ist das Stammzellgesetz einschlägig.

5 Dazu hier statt vieler Deutscher Ethikrat (2010).

6 Dass für die Entnahme aus dem Körper eine Einwilligung erforderlich ist, ist selbstverständlich, siehe statt vieler Taupitz (2020a: 806 f.).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

gen müssen.[7] Insoweit wird man sagen können, dass angesichts der besonderen – auch anthropologischen – Bedeutung, die dem menschlichen Gehirn beigemessen wird, die Spender wissen und ausdrücklich darin einwilligen müssen, dass ihre Zellen für die Kultivierung von Hirnstrukturen verwendet werden sollen.[8] Sofern die Hirnorganoide später auf andere Menschen übertragen werden sollen, müssen die Spender der Ausgangszellen auch darin einwilligen[9] und ist zudem für die *Entnahme* der Zellen das Transplantationsgesetz (TPG) anwendbar.[10] (Hirn-)Organoide sind zudem Arzneimittel, wenn ihre spätere Verwendung eine therapeutische Zweckbestimmung hat („zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung [...] menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt", § 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG). Dabei können sie insbesondere Arzneimittel für neuartige Therapien („Advanced Therapy Medicinal Products", ATMP) sein.[11] Die einschlägigen Vorschriften erfassen sowohl die Gewinnung der Ausgangszellen als auch die spätere Verwendung der (Hirn-)Organoide.[12] Sofern (Hirn-)Organoide auf Tiere übertragen werden, ist das Tierschutzgesetz einschlägig; auch können die dadurch entstehenden Chimären ihrerseits möglicherweise einen besonderen moralischen und/oder rechtlichen Status aufweisen.[13]

Der nachfolgende Beitrag befasst sich schwerpunktmäßig mit dem *rechtlichen Status* der Hirnorganoide. Um den *moralischen* Status von „Mini-Gehirnen"[14] ist international bereits eine heftige Debatte entbrannt, allerdings nicht immer mit hinreichender Unterscheidung zwischen fiktionalen empiriefreien Gedankenexperimenten („philosophischen Zombies")[15] einerseits und wissenschaftsbasierter ethischer Folgenabschätzung andererseits.[16] Da „auf kaum einem Feld die Phantasie schneller ins Kraut

7 Speziell zu Hirnorganoiden: Boers et al. (2016: 939 f.); Farahany et al. (2018: 431 f.); Yeager (2018); Jácomo (2020: 7 f.); Koplin/Savulescu (2019: 760); Hyun et al. (2020: 2 f.); Schicktanz (2020: 198).

8 Taupitz (2020a: 807); Taupitz (2020b: 217) – Auf die Besonderheiten, wenn Zellen von Minderjährigen verwendet werden sollen, kann im Rahmen dieses Beitrags nicht eingegangen werden.

9 Schröder/Taupitz (1991: 70).

10 Taupitz (2020a: 808 f.); Taupitz (2020b: 217 ff.). – Für den Umgang mit ihnen und ihre gegebenenfalls später stattfindende Übertragung auf andere Menschen ist das TPG dagegen in der Regel nicht anwendbar, siehe Taupitz (2020a: 810 f.); Taupitz (2020b: 224 f.).

11 Taupitz (2020a: 811 f.); Taupitz (2020b: 225 ff.).

12 Zu den besonderen Problemen, die bezogen auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in diesem Zusammenhang die „personalisierte" Medizin aufwirft, siehe Hyun et al. (2020: 3).

13 Taupitz/Weschka (2009); Deutscher Ethikrat (2011: 110 ff.); National Academies (2021: 67 ff.); Munsie et al. (2017: 944); Loike (2018); Chen et al. (2019: 462 ff.); Hyun et al. (2020: 4); Schicktanz (2020: 203 ff.).

14 Parsch (2019b); Viciano (2020); siehe auch Lavazza/Massimini (2018: 606): „brain in a vat".

15 Bitar (2020). Zu philosophischen Zombies siehe Kirk (2009).

16 Kritisch Schicktanz (2020: 194 f.). Lavazza/Massimini (2018: 606) sprechen dagegen offen von einem Gedankenexperiment, das nun zum Laborexperiment werde.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - BY-NC-ND

schießt als auf dem der Hirnforschung“[17], werden sogar Frankenstein-Fantasien entwickelt;[18] andere sprechen von der „Hexenküche der neuen Zauberlehrlinge“.[19]

15.2 Verfassungsrechtliche Rahmenbedingungen

Das deutsche Rechtssystem beruht auf einer Freiheitsvermutung, die in zahlreichen Grundrechten des Grundgesetzes (GG) zum Ausdruck kommt: Aus (verfassungs-)rechtlicher Sicht ist – im Unterschied zum häufig in der Ethik gewählten Ausgangspunkt – nicht zu fragen, was der Mensch tun darf, sondern was der Staat verbieten darf.[20] Dieser „freiheitliche“ Ausgangspunkt ist deshalb so wichtig, weil damit die Begründungslast verteilt ist:[21] Nicht die Freiheit ist zu begründen, sondern das rechtliche Verbot oder die Einschränkung der Freiheit. Das gilt insbesondere auch für die in Art. 5 Abs. 3 GG garantierte Wissenschaftsfreiheit, die für die noch sehr weit am Anfang stehende Entwicklung von Hirnorganoiden von zentraler Bedeutung ist: Nicht die Ziele oder Wege der Wissenschaft bedürfen der argumentativen Legitimation, sondern ihre Unerlaubtheit, nicht die Wissenschaft hat ihr Tun oder Unterlassen zu rechtfertigen, sondern die Rechtsordnung hat zu begründen, warum das, was die Wissenschaft tut oder tun will bzw. nicht tut oder tun will, in concreto illegitim ist. Auch hat die Wissenschaft aus rechticher Sicht nicht etwa ihren Nutzen für die Gesellschaft oder den Einzelnen zu beweisen und obliegt der Wissenschaft auch keine argumentative Bringschuld gegenüber der Gesellschaft. Vielmehr hat der Grundgesetzgeber die Wissenschaft um ihrer selbst willen unter das Primat der Freiheit gestellt – und zwar ganz pragmatisch betrachtet deshalb, weil die Gesellschaft à la longue betrachtet damit besser fährt als mit jeder von noch so hehren Zielen getragenen A-priori-Beschränkung wissenschaftlichen Erkenntnisfortschritts.[22] Im Ergebnis bedeutet das, dass jede Beschränkung der Wissenschaftsfreiheit einer tragfähigen Begründung bedarf, wobei das Ziel nur der Schutz anderer Güter mit Verfassungsrang sein kann.[23]

Neben der Wissenschaftsfreiheit sind bezogen auf die Herstellung und Verwendung von Hirnorganoiden weitere Grundrechte wie insbesondere das Allgemeine Persönlichkeitsrecht (Art. 2 Abs. 1 in Verbindung mit Art. 1 Abs. 1 GG) und das Recht auf Leben

17 Kuroczik (2018).
18 Kurlemann (2013); Goodall (2020).
19 Müller-Jung (2013).
20 Hufen (2001: 442).
21 Hierzu und zum Folgenden Taupitz (2002: 23 f.).
22 Vgl. BVerfGE 141, 143 (169); 90, 1 (11 ff.); 47, 327 (369 f.).
23 BVerfGE 141, 143 (169); 128, 1 (41); 122 89 (107).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

und körperliche Unversehrtheit (Art. 2 Abs. 2 GG) zu nennen. Diese Grundrechte sind in erster Linie Abwehrrechte, hier vor allem der Spender der für die Hirnorganoide verwendeten Zellen. Aus ihnen folgt bezogen auf (zukünftige), von Hirnorganoiden gesundheitlich eventuell profitierende Patienten aber auch, dass der Staat nicht ohne hinreichenden Grund z. B. therapeutische Maßnahmen verbieten darf. Wie einleitend ausgeführt, soll diesen Fragen der Gewinnung des für die Hirnorganoide benötigten Ausgangsmaterials hier ebensowenig ausführlich nachgegangen werden wie den Fragen der späteren Verwendung der Organoide. Gleiches gilt für den Tierschutz, der als Rechtsprinzip in der Verfassung verankert ist (Art. 20a GG). Er kann sowohl für die Gewinnung des Ausgangsmaterials als auch für die Übertragung von Hirnorganoiden auf Tiere von Bedeutung sein.

Im Zentrum der Erörterung eines besonderen rechtlichen Status von Hirnorganoiden stehen zweifellos die Menschenwürde (Art. 1 Abs. 1 GG) und das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit (Art. 2 Abs. 2 GG). Mit Blick auf Menschenwürde und Recht auf Leben wird in der internationalen Diskussion bereits erörtert, ob man Hirnorganoide einfach zerstören darf: „Würde die Zerstörung eines solchen Organismus Mord bedeuten?“[24]

Da das menschliche zerebrale Organiod neuronale Aktivität zeigt und deshalb gemäß dem Hirntodkriterium, das auf Rechtssubjekte anwendbar ist, nicht tot ist, würde die Zerstörung möglichrweise eine Würdeverletzung und die Verletzung von Rechten – vor allem des Rechts auf Leben – eines Rechtssubjekts bedeuten.[25]

Auch bezogen auf die Herstellung von Hirnorganoiden für Forschungszwecke wird eine Würdeverletzung für möglich gehalten.[26]

24 Goodall (2020): „Would destroying such an organism be murder?“

25 Lavazza/Pizzetti (2020: 10): „Since the human cerebral organoid presents some neuronal activity, and therefore is not dead according to the brain death criterion used for legal subjects, destroying that organoid would imply to breach the dignity and the rights – first and foremost the right to life – of a legal entity.“ Die Autoren fahren dann aber fort: „This argument, however, does not seem robust enough from a legal perspective.“ – Zum argumentativen Bezug zum Hirntod noch unten 15.3.1.

26 Bayne et al. (2020: 14).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

15.3 Der rechtliche Status von Hirnorganoiden nach geltendem Recht

15.3.1 Hirnorganoide als menschliche Lebewesen[27]

Die Herstellung von Hirnorganoiden würde zahlreiche fundamentale Rechtsfragen heraufbeschwören, wenn sie eine Entwicklungsfähigkeit wie menschliche Embryonen aufweisen würden. Insbesondere wenn ihnen Bewusstsein[28] oder gar kognitive Fähigkeiten[29] zukämen, könnte ihnen rechtlich gesehen Menschenwürde (Art. 1 GG) und Lebensschutz (Art. 2 Abs. 1 GG) zuzuweisen sein. Dies könnte gemäß einer in der Literatur vertretenen Auffassung dann bejaht werden, wenn man den Beginn des „Hirnlebens" (etwa am 57. Tag p.c.) als entscheidend für den vollen rechtlichen Schutz des werdenden menschlichen Lebens annimmt[30] und ein Hirnorganoid irgendwann einmal vergleichbare Fähigkeiten aufweisen würde[31] (zumal ja auch umgekehrt am Ende des Lebens der Hirntod verbreitet als entscheidende Zäsur betrachtet wird)[32]. Ebenfalls mit vergleichendem Blick auf die Embryonalentwicklung wird die in anderen Rechtsordnungen geltende sog. 14-Tage-Regel (keine in vitro-Entwicklung von Embryonen über den 14. Tag hinaus)[33] häufig an die Annahme geknüpft, dass etwa am 14. Tag der embryonalen Entwicklung mit dem Auftreten des Primitivstreifens die ersten Anzeichen eines sich

27 Dazu bereits kurze Überlegungen des Verfassers (Taupitz, 2020a: 810; Taupitz, 2020b: 222), die im Folgenden jedoch erheblich verfeinert werden.

28 Zur umstrittenen Frage der Relevanz von (mehr oder weniger) ausgeprägtem Bewusstsein für die Zuschreibung eines besonderen moralischen Status siehe Lavazza (2021: 6). – Ein Problem resultiert zudem daraus, dass es bislang kein einheitliches, zwischen Neurowissenschaften und Philosophie/Rechtswissenschaften geteiltes Verständnis von Bewusstsein gibt und selbst innerhalb der Naturwissenschaften unterschiedliche Konzepte existieren, siehe Baars/Franklin (2007); Singer (2019); Schicktanz (2020: 200 f.); IAG *Gentechnologiebericht* (2020: 25 f.); Baertschi et al. (2020: 12 ff.); Bayne et al. (2020: 13); Sharma et al. (2020: 49 f.); Hyun et al. (2020: 5).

29 Dazu Koplin/Savulescu (2019: 764).

30 Sass (1989: 160/191); IAG *Gentechnologiebericht* (2020: 19); weitere Nachweise bei Müller-Terpitz (2007: 182 ff.); zu unterschiedlichen Ansätzen siehe ferner Koplin/Savulescu (2019: 762).

31 Immerhin behaupten Forscher, es sei ihnen bereits gelungen, Hirnorganoide über zehn Monate am Leben zu erhalten und EEG-Signale zu messen. Diese sollen eine Komplexität erreicht haben, wie sie auch bei Frühgeborenen in der 28. Gestationswoche auftreten (Trujillo et al., 2019: 558 ff.); allerdings wird der Vergleich mit den Hirnaktivitäten von frühgeborenen Kindern von anderen Forschern als zu weitgehend abgelehnt (siehe Begley, 2019; Parsch, 2019a; Cepelevicz, 2020).

32 Zu diesem Argument Lavazza/Pizzetti (2020: 8 ff).

33 Zur Verbreitung der 14-Tage-Regel siehe Matthews/Moralí (2020).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ausbildenden Nervensystems und damit von Schmerzempfinden entstehen.[34] Wenn der moralische, und nach zum Teil vertretener Auffassung auch der rechtliche, Status von Embryonen[35] in dieser Form mit der beginnenden Gehirnentwicklung bzw. mit der beginnenden Ausprägung von Empfinden/Bewusstsein[36] verknüpft wird,[37] könnte es naheliegen, weit entwickelte zerebrale Organoide und die Forschung mit ihnen den gleichen Regeln wie denjenigen zum Umgang mit Embryonen zu unterwerfen.[38] Vom geltenden Embryonenschutzgesetz (ESchG) wäre ihre Verwendung für Forschungszwecke allerdings nur dann gemäß § 2 Abs. 1 ESchG[39] verboten, wenn sie der Definition des Embryos in § 8 ESchG[40] unterstellt werden können; dies ist mehr als zweifelhaft, da die zerebralen Organoide nicht über eine Befruchtung entstanden sind.[41] Ihre Herstellung wäre zudem unter Umständen verboten, wenn sie die gleiche Erbsubstanz wie ein an-

34 Hostiuc et al. (2019: 119); Cepelevicz (2020); Jácomo (2020); McCully (2021: 1); Matthews et al. (2021: 47/49); Lavazza (2021: 3) mit weiteren Nachweisen. Nach neueren Erkenntnissen existieren im Embryo jedoch mindestens bis zum Tag 28 keinerlei funktionale Nervenverbindungen oder sensorische Systeme, siehe Hurlbut et al. (2017: 1032); Appleby/Bredenoord (2018: 2).

35 Für bedeutsam hält z. B. auch das Bundesverfassungsrecht die Zäsur etwa am 14. Tag der Entwicklung, siehe BVerfGE 39, 1 ff. Rdnr. 133: „Leben im Sinne der geschichtlichen Existenz eines menschlichen Individuums besteht nach gesicherter biologisch-physiologischer Erkenntnis jedenfalls vom 14. Tage nach der Empfängnis (Nidation, Individuation) an".

36 Die Fähigkeit, Schmerz zu empfinden, wird allgemein als ein Merkmal des Bewusstseins angesehen (Bitar, 2020).

37 Allerdings wird von anderen Autoren in Abrede gestellt, dass die 14-Tage-Regel dazu gedacht war, den Beginn des moralischen Status von menschlichen Embryonen festzulegen; vielmehr sei sie ein Instrument der öffentlichen Politik, das dazu diene, einen Raum für wissenschaftliche Untersuchungen zu schaffen und gleichzeitig Respekt für die unterschiedlichen Ansichten zur Forschung an menschlichen Embryonen zu zeigen, siehe Hyun et al. (2021: 998); Hyun et al. (2016: 170); Cavaliere (2017: 3 f.); siehe auch Chan (2018: 229); weitere Nachweise bei Matthews et al. (2021: 48).

38 So in der Tat Hostiuc et al. (2019: 119–121); Bitar (2020); weitere Nachweise bei Jácomo (2020: 7); siehe auch Greely, zitiert von Cepelevicz (2020): „[...] the more human [...] [the brain organoid] gets, the more you're backing into the same sorts of ethics questions that are the reasons why you can't just use living humans". – Zugleich wird nicht zuletzt mit Blick auf die Forschung mit Hirnorganoiden dafür plädiert, die 14-Tage-Regel z. B. auf 28 Tage auszudehnen, siehe Appleby/Bredenoord (2018: 3 f.).

39 § 2 Abs. 1 ESchG verbietet die Verwendung eines Embryos „zu einem nicht seiner Erhaltung dienenden Zweck".

40 „Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag."

41 Zum Streit, inwieweit Entitäten, die nicht durch Befruchtung entstanden sind, der Definition des Embryos unterfallen, siehe Taupitz (2014a: Rdnrn. 48 ff.); Dederer (2020b: 55 ff.); Gassner/Opper (2020: 260 f., 272 f.).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

derer Embryo, ein Foetus, ein Mensch oder ein Verstorbener aufweisen würden.[42] Denn dann könnte ein Verstoß gegen § 6 ESchG (Verbot des Klonens) bejaht werden. Aber auch dies ist mehr als zweifelhaft.[43]

Vor allem aber gilt Folgendes: Da der Mensch (und damit auch ein Embryo) nicht auf einzelne Merkmale wie Schmerzempfinden oder Bewusstsein reduziert werden kann, und da sich Hirnorganoide anders als Embryonen nicht zu einem ganzheitlichen Organismus[44] oder gar Menschen entwickeln können,[45] ist ein gleichartiger Schutz, wie er für Embryonen im ESchG vorgesehen ist, weder aus dem geltenden Recht ableitbar noch verfassungsrechtlich geboten.[46] Dies gilt ungeachtet der Tatsache, dass selbst das ESchG nicht eins zu eins das abbildet, was von Verfassungs wegen in Bezug auf den Schutz von Embryonen gefordert ist,[47] und gilt selbst dann, wenn es einmal zur Schaffung menschlicher zerebraler Organoide kommen sollte,

> die größer sind als die derzeitigen, die sowohl mit sensorischen Rezeptoren als auch mit organischen (Muskel-) oder künstlichen Effektoren verbunden sind und die trotz morphologischer und funktioneller Unterschiede eine koordinierte elektrische Aktivität aufweisen, die der des Gehirns eines Neugeborenen recht ähnlich ist.[48]

---

42 Da die Hirnorganoide nicht durch Befruchtung entstehen, sind die Vorschriften des ESchG, die die Verwendung von Eizellen zu anderen Zwecken als der Herbeiführung einer Schwangerschaft verbieten (§ 1 Abs. 1 Nr. 2, Abs. 2 ESchG), nicht einschlägig.

43 Sehr umstritten ist, inwiefern es für die Anwendbarkeit des Klonierungsverbots auf die Art der Herstellung der entsprechenden Entität ankommt, siehe Günther (2014: Rdnrn. 3 ff.); Taupitz (2014a: Rdnrn. 48 ff.); Gassner/Opper (2020: 260 f., 272 f.).

44 Faltus (2021: 133).

45 Schicktanz (2020: 200); Koplin/Savulescu (2019: 762). Da das Potenzialitätsargument im Verbund mit dem Speziesargument, dem Kontinuitätsargument und dem Identitätsargument („SKIP") nach verbreiteter Auffassung den besonderen moralischen und rechtlichen Status des Embryos begründen soll (Müller-Terpitz, 2007: 49–65), muss konsequenter Weise auch umgekehrt gelten, dass Entitäten, die dieses Potenzial nicht aufweisen, keinen vergleichbaren Schutz genießen können. – Für irrelevant halten Hostiuc et al. (2019: 120) das fehlende Potenzial von Hirnorganoiden zur Ganzheitsbildung.

46 In diesem Sinn auch Dederer (2020a: 43): „Klar ist zu diesem Zeitpunkt [...], dass Gehirn-Organoide nicht als Menschen einzustufen sind."; siehe auch National Academies (2021: 96); Hyun, zitiert von Gogol (2018): „An organoid is not a human subject, according to federal regulations".

47 Taupitz (2014b: Rdnr. 5) mit zahlreichen Nachweisen; siehe auch BVerfGE 39, 1 (45): „Der Gesetzgeber ist grundsätzlich nicht verpflichtet, die gleichen Maßnahmen strafrechtlicher Art zum Schutze des ungeborenen Lebens zu ergreifen, wie er sie zur Sicherung des geborenen Lebens für zweckdienlich und geboten hält". Dem Gesetzgeber steht deshalb bezogen auf den Embryonenschutz ein weiter Gestaltungsspielraum offen, siehe Dreier (2013: Rdnr. 114); Dederer (2020b: 61).

48 Lavazza/Pizzetti (2020: 7); siehe auch Koplin/Savulescu (2019: 764).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Ein so starker rechtlicher Schutz wäre wegen der im Vergleich zu Embryonen andersartigen Art der Herstellung unter Vermeidung einer Befruchtung, wegen der Entstehung in einem völlig anderen Kontext und mit einem ganz anderen Ziel als der Erzeugung von Nachkommen,[49] wegen der gänzlich unterschiedlichen phänotypischen Gestalt[50] und wegen der auch nicht ansatzweise vorhandenen Fähigkeiten eines „normalen" menschlichen Gehirns, für einen Organismus zentrale Integrations-, Regulations- und Koordinationsleistungen zu vollbringen, nicht überzeugend.[51] Höhere Hirnaktivitäten oder gar ein Bewusstsein werden die Hirnorganoide auf absehbare Zeit nicht entwickeln können. Dazu fehlt es ihnen an Komplexität. Das menschliche Gehirn enthält eine Vielzahl von Kernzentren, die in der Kommunikation miteinander unterschiedliche Aufgaben erledigen. Hirnorganoide in vitro können vermutlich allenfalls die Funktion einzelner Zentren nachbilden.[52] Ihre Größe wird im Übrigen schon dadurch eingeschränkt, dass es bisher nicht gelungen ist, sie in einen Blutkreislauf einzubinden.[53] Dies hat zur Folge, dass sie sich nach etwa einigen Monaten nicht mehr weiter entwickeln, vielmehr von innen absterben, weil Nährstoffe die inneren Zellen nicht erreichen. Das ist auch einer der Gründe, warum die Gebilde kaum größer als ein paar Milli- oder Zentimeter werden.[54]

Deshalb führt auch der vergleichende Blick auf den Hirntod als entscheidende Zäsur am Ende des Lebens[55] nicht weiter. Denn absehbarer Weise wird ein zerebrales Organoid nie in der Lage sein, vergleichbar einem Gehirn die für einen gesamten Organismus notwendige Integrationsleistung zu erbringen, ohne die dieser Organismus

49 Vgl. zu derartigen Gesichtspunkten für die Beurteilung künstlich hergestellter Entitäten Taupitz (2001: 3440); ähnlich später Deutscher Ethikrat (2011: 100); siehe auch Gassner/Opper (2020: 272 f.); weitere Nachweise zu entsprechenden Überlegungen in der angelsächsischen Literatur im Hinblick auf den moralischen Status früher Embryonen bei Hostiuc et al. (2019: 119).

50 Zur Bedeutung der Ebenbildlichkeit für die Anerkennung einer Entität als „Mensch" im Sinne der Menschenwürdegarantie: Dederer (2020b: 74).

51 Koplin/Savulescu (2019: 761); Hyun et al. (2020: 5); Baertschi et al. (2020: 14); siehe aber auch Lavazza (2020: 117): „In fact, they are neither physically autonomous nor able to give rise to an adult human being. Yet the brain is the key organ of the person, the one from which one can deduce the presence of life in a person and which, if conscious, even though in a dish, should be considered a person, with increasing moral value the greater its consciousness." – Relativierend dann aber ebenda (123): „This characteristic of cerebral organoids makes them morally special, even though they cannot be considered persons in the full sense."

52 Baertschi et al. (2020: 14). – Zu den Versuchen, modular zusammengesetzte Organoidsysteme zu erzeugen, siehe Marton/Pasca (2019); Bagley et al. (2017).

53 Zu Versuchen, durchblutete Hirnorganoide zu erzeugen, siehe Shou et al. (2020).

54 Chen et al. (2019: 463 f.); Tanaka/Park (2020: 122); unter anderem deshalb ist die Übertragung auf Tiere für die Forscher so interessant.

55 Siehe oben bei Fn. 32.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

nicht als leibseelische Ganzheit existieren könnte.[56] Eine solche Integrationsleistung umfasst sowohl mentale als auch organismische Aspekte; mentale Prozesse sind ohne organismische Grundlage nicht denkbar.[57] Der Hirntod wird gerade deshalb als Tod des Menschen angesehen, weil kein anderes Organ die Funktion übernehmen kann, sich mit sämtlichen anderen Organen, von denen jedes einzelne für das Weiterleben des Gesamtorganismus durchaus notwendig sein mag, zu eben jener funktional interaktiven Gesamtheit zu integrieren, die den lebenden Organismus ausmacht und die eben weitaus mehr ist als eine Menge aneinander gekoppelter Einzelorgane. Das Gehirn ist das zentrale Integrations-, Regulations- und Koordinationsorgan. Es integriert die sensorischen und sensiblen Reize aus dem Organismus selbst und von außerhalb über die sogenannten Afferenzen, ermöglicht über die Efferenzen die motorischen Leistungen und die Kommunikation (z. B. über Sprache, Gestik, Mimik), reguliert die Abstimmungsvorgänge in und zwischen den anderen Organsystemen über das vegetative Nervensystem einschließlich der hormonellen Steuerung und ist schließlich die Grundlage des Mentalen und der Subjektivität.[58]

Alles das wird bei einem zerebralen Organoid auch nicht ansatzweise möglich sein. Und ebenso wie ein rein mentalistisches Todesverständnis unangemessen ist,[59] ebensowenig kann ein auf rein mentalistische Fähigkeiten bezogenes Status- und Schutzkonzept überzeugen.[60]

Insgesamt ist zerebralen Organoiden kein vergleichbarer Status wie Embryonen zuzuschreiben. Das gilt auch für sehr weit entwickelte Hirnorganoide.

15.3.2 Hirnorganoide als Sachen

Organoide, die lediglich die Entwicklungsfähigkeit und Leistung von einzelnen Organen aufweisen, sind rechtlich nicht anders zu behandeln als andere menschliche Organe oder Zellstrukturen auch.[61] Sie haben – trotz des Umstandes, dass ihre Zellen menschlichen Ursprungs sind und sie in diesem Sinne der Spezies Mensch zugehörig

56 Koplin/Savulescu (2019: 762 ff.); deshalb überzeugt das Hirn-Leben-Kriterium auch nicht als normativer Anknüpfungspunkt für den Beginn des (embryonalen) Lebensschutzes, siehe Müller-Terpitz (2007: 184 ff.) mit zahlreichen weiteren Nachweisen.

57 Deutscher Ethikrat (2015: 73).

58 Ebd.

59 Ebd.: 68.

60 In dieser Richtung auch Koplin/Savulescu (2019: 762); Lavazza/Pizzetti (2020: 10 ff.).

61 So auch Faltus (2021: 133).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

sind[62] – keinen besonderen intrinsischen rechtlichen Status. Vom menschlichen Körper getrennte Substanzen sind Rechtsobjekte und nicht mehr Bestandteil des Rechtssubjekts.[63] Es handelt sich nach deutschem Recht um Sachen, an denen Eigentum nach §§ 903 ff. des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) bestehen kann.[64] Zwar ist der (lebende) menschliche Körper keine eigentumsfähige Sache;[65] mit der Trennung vom Körper unterfällt der nun selbstständige Körperteil aber dem Sachenrecht des BGB.[66] Dabei wird in der Regel der Forscher durch „Verarbeitung oder Umbildung eines oder mehrerer Stoffe [der Ausgangszellen] eine neue bewegliche Sache", nämlich das Hirnorganoid, hergestellt haben, sodass er gemäß § 950 BGB (spätestens in diesem Moment)[67] originär das Eigentum daran erwirbt.[68]

Sofern sich genetisches Material des Spenders der Ausgangszellen in dem Hirnorganoid fortsetzt, erstreckt sich allerdings auch das Allgemeine Persönlichkeitsrecht des Spenders auf das Hirnorganoid. Denn nach allgemeiner Ansicht setzt sich das Allgemeine Persönlichkeitsrecht eines Menschen an dem von seinem Körper getrennten Körpermaterial fort.[69] Es bestehen dann an dem Körpermaterial zwei Rechte mit unterschiedlichem Geltungsbereich: Das Eigentumsrecht des Forschers ermöglicht ihm, andere von der Nutzung auszuschließen und selbst nach Belieben damit zu verfahren – allerdings nur, so fügt das Gesetz in § 903 BGB zu den „Befugnissen des Eigentümers" selbst hinzu, „soweit nicht Rechte Dritter entgegenstehen". Und tatsächlich hat der ursprüngliche Träger des Körpermaterials auch ohne die Eigentumsposition weiterhin Rechte an „seinen" Körpersubstanzen, und zwar in Gestalt seines Allgemeinen Persönlichkeits-

62 Siehe aber Lavazza (2020: 116): Gehirnorganoide „are human by definition, as they come from human cells, and this biological affiliation could grant them a moral status." Gegen eine „spezies-zentrische" Argumentation Schicktanz (2020: 199).

63 Roth (2009: 65); Roidis-Schnorrenberg (2016: 56).

64 In anderen Rechtsordnungen wird das zum Teil anders gesehen, siehe Boers et al. (2016: 938): „human tissue is neither a person nor a thing".

65 Ausführliche Darstellung in jüngster Zeit bei Schreiber (2019: 25 ff.); siehe auch EuGH, C-377/98, Kingdom of the Netherlands v European Parliament and Council of the European Union, European Court reports 2001, I-07079, Rdnr. 73: „Somit kann ein Bestandteil des menschlichen Körpers [...] Teil eines Erzeugnisses sein, das durch ein Patent geschützt werden kann, aber er kann *in seiner natürlichen Umgebung* nicht Gegenstand einer Aneignung sein." (Hervorhebung vom Verfasser).

66 Auf die umstrittene Frage, wie die Entstehung des Eigentums im Zeitpunkt der Trennung vom Körper begründet werden kann, muss hier nicht eingegangen werden, siehe dazu Schreiber (2019: 41 ff.); zur internationalen Diskussion siehe etwa die Nachweise bei Boers et al. (2016).

67 Wer zum Zeitpunkt der Trennung vom Körper Eigentum an den Körpersubstanzen erwirbt, ist umstritten, siehe Schreiber (2019: 42 ff.).

68 Ehrlich (2000: 57 ff.); Zech (2007: 99 ff.); Schreiber (2019: 322).

69 Schröder/Taupitz (1991: 42 ff.); ausführliche Übersicht über die in Nuancen unterschiedlichen Auffassungen bei Schreiber (2019: 41 ff.).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

rechts. Das kann man auf zweierlei Art begründen:[70] Entweder kann man sagen, dass sich das Persönlichkeitsrecht, das dem lebenden Menschen zukommt, an den getrennten Körperteilen fortsetzt, gewissermaßen weiter daran klebt. Oder aber man prüft, ob die konkrete Nutzung der Substanz „Fernwirkungen" auf die Person des früheren Trägers hat und damit das dort bestehende Persönlichkeitsrecht berührt. Beide Wege führen zum selben Ergebnis:[71] In der deutschen Rechtsordnung ist anerkannt, dass die Ausübung von Eigentümerbefugnissen der einen Person durchaus als Eingriff in das Persönlichkeitsrecht einer anderen Person anzusehen sein kann. Zu denken ist an das Urheberpersönlichkeitsrecht, aufgrund dessen sich der Künstler auch gegenüber dem jetzigen Eigentümer gegen eine Umgestaltung „seines" Kunstwerkes wehren kann. Ähnliches gilt für Briefe und andere Schriftstücke: Obwohl regelmäßig der Empfänger Eigentum daran erlangt, kann der Verfasser anerkanntermaßen aufgrund seines Persönlichkeitsrechts bestimmte Verwendungsformen, etwa die Veröffentlichung, untersagen. Auch zu Körpersubstanzen kann eine intensive persönliche Beziehung bestehen, die durch eine Weitergabe an Dritte nicht vollkommen erlischt. Durch Genomanalyse kann ein Bild von der körperlichen Disposition des ehemaligen Trägers gezeichnet werden (zu Fragen des Datenschutzes in Bezug auf Neurodaten siehe Molnár-Gábor/Merk, Kap. 16). Ein solcher Rückschluß auf den früheren Träger kann dessen „Geheim-" und „Intimbereich" nicht minder berühren als ein Rückschluß aus schriftlichen Äußerungen. Und etwa die Übertragung von Körperzellen oder Organen auf andere Personen steht wertungsmäßig auf gleicher Stufe wie die Umgestaltung eines Kunstwerkes und die damit bewirkte Verletzung der geistigen Beziehung des Künstlers zu seinem Werk. Die Schlussfolgerung lautet daher: Jede Nutzung menschlicher Körpersubstanzen ist darauf zu überprüfen, ob sie das Persönlichkeitsrecht des früheren Trägers verletzt. Für die Bewertung sind neben der Art und dem Ziel der Verwendung sowie der Menge des verwendeten Materials auch die weiteren Konsequenzen für den ursprünglichen Träger und dabei vor allem die Art und das Ausmaß der Anonymisierung entscheidend. Weiter ist von Bedeutung, ob das Material mit seinen (und womöglich gerade wegen seiner) individuellen Eigenschaften auf andere Personen übertragen werden soll und – bezogen auf Forschung – ob das Forschungsprojekt in rechtlicher oder ethischer Hinsicht Bedenken aufwirft.[72] Da menschlichen Hirnzellen eine besondere – nicht zuletzt anthropologische – Bedeutung beigemessen wird, hat der Spender bezogen auf ein Hirnorganoid, in dem Zellen oder jedenfalls Genmaterial von ihm selbst enthalten sind, das

70 Siehe Taupitz (1991: 209 f.).

71 Zum Folgenden Taupitz (1991: 210–211); Schröder/Taupitz (1991: 43–44).

72 Taupitz (2020a: 805/808); Taupitz (2020b: 212/216) mit weiteren Nachweisen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Recht, über die Herstellung und Verwendung des zerebralen Organoids zu bestimmen, indem dafür seine spezifische Einwilligung erforderlich ist.[73]

Für die Erzeugung und Verwendung von Hirnorganoiden ist zudem wichtig, dass beides nicht im rechtsfreien Raum stattfindet. Forschung mit menschlichen Körpermaterialien unterliegt in weiten Teilen den Regeln des ärztlichen Berufsrechts zur Forschung mit menschlichen Körpermaterialien, woraus insbesondere eine Pflicht zur berufsrechtlichen und berufsethischen Beratung durch eine Ethik-Kommission vor Durchführung des Forschungsvorhabens folgt (vgl. § 15 der [Muster-]Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte).[74] Dies entspricht Art. 22 der Empfehlung des Europarates zur Forschung mit menschlichem biologischem Material[75] und gilt nach dem Tierschutzgesetz auch für Forschung mit Tieren.[76] Aber auch darüber hinaus verlangen viele Institutionen von den ihnen angehörenden Forschern bzw. fordern Förderinstitutionen die Einschaltung einer Ethik-Kommission.[77] Gerechtfertigt ist dies aus der Verantwortung des Forschers im Sinne forschungsbegleitender Reflexion, Information und kritisch prüfenden Diskurses[78] und ermöglicht einen unabhängigen Blick auf das Vorhaben.

15.3.3 Hirnorganoide als Handelsgut?

Es stellt sich die Frage, ob Hirnorganoide als Handelsgut in Betracht kommen, ob sie also mit anderen Worten verkauft werden dürfen.

Mit menschlichen Organen und Geweben (wozu auch einzelne Zellen gehören, siehe § 1a Nr. 4 TPG) darf gemäß § 17 Abs. 1 Satz 1 TPG kein Handel getrieben werden; ein Verstoß ist gemäß § 18 TPG strafbar. Dies gilt allerdings nur, wenn die Organe oder Gewebe „einer Heilbehandlung eines anderen zu dienen bestimmt sind". Das Verbot

73 Siehe die Nachweise oben Fn. 7. Die (nach allgemeinen Grundsätzen ohnehin bestehende) Möglichkeit eines Verbots wird gefordert von Farahany et al. (2018: 431 f.); Schicktanz (2020: 198).

74 Fassung von 2018, siehe unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MBO/MBO-AE.pdf [08.02.2021].

75 Recommendation CM/Rec(2016)6 of the Committee of Ministers to member States on research on biological materials of human origin, siehe unter: https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectID=090000168064e8ff [10.01.2021].

76 Taupitz (2020a: 813); Taupitz (2020b: 229 f./233).

77 Siehe den DFG-Leitfaden für die Antragstellung Projektanträge S. 7 unter: https://www.dfg.de/formulare/54_01/54_01_de.pdf [10.01.2021]; ferner die „Empfehlung für die Bewertung forschungsbezogener Biobanken durch Ethik-Kommissionen" des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen, Version 2.0 gemäß Beschluss vom 10.06.2016, siehe unter: https://www.akek.de/wp-content/uploads/HandreichungBiobanken.pdf [10.01.2021].

78 Dazu Dickert (1991: 373).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

des Handeltreibens gilt also nicht für Zellen, die zur Herstellung von Hirnorganoiden verwendet werden, sofern diese ihrerseits reinen Forschungszwecken dienen.[79] Davon wird noch auf lange Zeit auszugehen sein.

Im Übrigen gilt das Verbot nicht für autologe Transplantate (also für solche, die dem Spender selbst wieder implantiert werden)[80] und für Hirnorganoide selbst in Fällen allogener Transplantation (also bei Transplantation auf eine andere Person) nicht, da Hirnorganoide als in vitro hergestellte Entitäten keine Organe im Sinne des TPG sind.[81] Sie sind vielmehr Arzneimittel, die aus oder unter Verwendung von Organen oder Geweben hergestellt wurden[82] und für die das Handelsverbot nicht gilt (siehe § 17 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 TPG).[83] Insgesamt kann aus dem Transplantationsgesetz somit kein Verbot des Handeltreibens mit Hirnorganoiden abgeleitet werden. Und selbst innerhalb des Anwendungsbereichs des Handelsverbots verbietet das Gesetz nicht

> die Gewährung oder Annahme eines angemessenen Entgelts für die zur Erreichung des Ziels der Heilbehandlung gebotenen Maßnahmen, insbesondere für die Entnahme, die Konservierung, die weitere Aufbereitung einschließlich der Maßnahmen zum Infektionsschutz, die Aufbewahrung und die Beförderung der Organe oder Gewebe. (§ 17 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 TPG)[84]

Fraglich ist allerdings, ob nicht über das geltende Transplantationsgesetz hinaus Hirnorganoide als Gegenstände einzuordnen sind, mit denen kein Handel getrieben werden darf. Immerhin wird es von einigen internationalen Regelwerken ausdrücklich missbilligt, den menschlichen Körper und seine Teile als solche zum Gegenstand finanziellen Gewinns zu machen. Zu nennen sind insbesondere Art. 3 Abs. 2 der Europäischen

79 Vgl. Radau (2006: 165); Häberle (2020: Rdnr. 2).

80 Baumann/Kügele (2020: Rdnr. 1).

81 Näher Gerke (2020: 295); Taupitz (2020a: 810 f.); dort wird keineswegs die Auffassung vertreten, Organoide könnten gleichzeitig Organe im Sinne des TPG und Arzneimittel sein (so aber die Interpretation von Faltus [2021: 131]). Vielmehr wird lediglich ausgeführt, dass die Unterscheidung „natürlich – künstlich hergestellt" nicht entscheidend für die Qualifizierung als Organ ist.

82 Taupitz (2020a: 811 f.).

83 Näher Scholz/Middel (2018: Rdnrn. 13 f.); zur Nichtanwendbarkeit des Verbots des Handeltreibens auf substanziell manipulierte Gewebe wie induzierte pluripotente Stammzellen und daraus entwickelte Produkte auch Harder (2020: 170).

84 Gleiches gilt für das sogleich darzustellende Gewinnerzielungsverbot in Art. 21 des Menschenrechtsübereinkommens zur Biomedizin des Europarats, siehe Harder (2020: 164).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Grundrechtecharta,[85] Art. 21 des Menschenrechtsübereinkommens zur Biomedizin des Europarats[86] und Art. 6 der Empfehlung des Europarates zu Forschung mit menschlichem biologischem Material.[87] Freilich wird in diesen Vorschriften nicht deutlich, ob sie sich lediglich auf den lebenden menschlichen Körper insgesamt (hier also auf die Entnahme von Zellen aus dem menschlichen Körper) beziehen, oder ob auch vom Körper bereits getrennte Substanzen in der nachfolgenden Verwendungskette vom Gewinnerzielungsverbot erfasst sein sollen. Da im Hintergrund des Gewinnerzielungsverbots nach verbreiteter Auffassung die Menschenwürde steht,[88] menschlichen Körpersubstanzen, die vom Substanzträger bereits getrennt sind, aber keine Menschenwürde zukommt und in ihrer Verwendung grundsätzlich auch keine Menschenwürdeverletzung liegt,[89] kann sich das Verbot nach überzeugender Auffassung grundsätzlich nur auf den lebenden menschlichen Körper beziehen.[90] Selbst wenn man dies anders sieht,[91] können doch in Übereinstimmung mit der herrschenden Meinung jedenfalls unterhalb einer „Relevanzschwelle“[92] vom Körper getrennte Körpersubstanzen nicht von den Verboten umfasst sein. Dazu gehören neben abgestoßenen Haaren, Finger- oder Fuß-

85 „Im Rahmen der Medizin und Biologie muss insbesondere folgendes beachtet werden: [...] – das Verbot, den menschlichen Körper und Teile davon als solche zur Erzielung von Gewinnen zu nutzen [...]“.

86 „Prohibition of financial gain: The human body and its parts shall not, as such, give rise to financial gain.“ Art. 21 of the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, siehe unter: https://rm.coe.int/168007cf98 [08.02.2021].

87 „Prohibition of financial gain: Biological materials of human origin should not, as such, give rise to financial gain.“ Art. 6 of the Recommendation CM/Rec(2016)6 of the Committee of Ministers to member States on research on biological materials of human origin, siehe unter: https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectID=090000168064e8ff [08.02.2021].

88 Siehe etwa EuGH, C-377/98, Kingdom of the Netherlands v European Parliament and Council of the European Union, European Court reports 2001, I-07079, Rdnr. 77; Deutscher Bundestag (1996: 29); weitere Nachweise bei Roidis-Schnorrenberg (2016: 80 ff.); Fröhlich (2012: 139 ff.); Radau (2006: 164 ff.) mit Hinweis auf die Inkonsistenzen jedenfalls des deutschen Rechts.

89 Siehe Taupitz (2000: 157); Zech (2007: 118); Schnorrenberg (2010: 236); Roidis-Schnorrenberg (2016: 113 f.); Fröhlich (2012: 161/208), mit dem berechtigten Hinweis, dass eine Menschenwürdeverletzung dann in Betracht kommt, wenn die Körpersubstanz in demütigender Absicht verwendet wird. Das ist aber kein Spezifikum der Verwendung menschlicher Körpersubstanzen, sondern kann auch mit anderem Material (Bild, Tonaufnahme etc.) geschehen.

90 Roidis-Schnorrenberg (2016: 113 f.); siehe auch Halasz (2004: 122 f.).

91 Siehe etwa Borowski (2019: Rdnr. 46); Heselhaus (2017: Rdnr. 24); Breithaupt (2012: 40 ff./59).

92 Borowski (2019: Rdnr. 46); siehe auch Kranz (2008: 183), wonach die Kommerzialisierungsverbote restriktiv auszulegen sind.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

nägeln[93] nach Sinn und Zweck auch geringe Mengen Restblut[94] oder wenige Zellen, die im Rahmen eines diagnostischen oder therapeutischen Eingriffs entnommen wurden. Erst recht gilt dies für Zellen, die einem Toten entnommen wurden, weil hier allenfalls das viel schwächere postmortale Persönlichkeitsrecht zu Buche schlagen kann.[95] Alles dies trifft auch auf Zellen zu, die für die Herstellung von Hirnorganoiden realistischer Weise verwendet werden können, wenn diese denn überhaupt aus Gehirnzellen und nicht etwa aus induzierten pluripotenten Stammzellen generiert wurden. Soweit aus den entnommenen Zellen in einem komplexen Herstellungsprozess eine neue Sache (hier das Hirnorganoid, siehe oben 15.3.2) erzeugt wurde, ist es erst recht fernliegend, diese künstlich hergestellte Sache als nicht verkaufbar anzusehen. Dies gilt vor allem auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das Verbot der Gewinnerzielung primär mit dem Mangel an geeigneten Spenderorganen und der hieraus erwachsenden Versuchung begründet wird, aus wirtschaftlichen Motiven die gesundheitliche Notlage lebensgefährlich Erkrankter in besonders verwerflicher Weise auszunutzen. Zudem sollen finanzielle Anreize an potenzielle Lebendspender, ihre Gesundheit und körperliche Integrität um wirtschaftlicher Vorteile willen zu beeinträchtigen, unterbunden werden.[96] Alles das trifft auf künstlich erzeugte Hirnorganoide nicht zu.

Aus rechtlicher Sicht ist zudem von Bedeutung, dass die EU-Grundrechtecharta unmittellbar allein bei der Durchführung von Unionsrecht zum Tragen kommt[97] und insbesondere Art. 3 Abs. 2 keine unmittelbaren Wirkungen für Privatrechtsbeziehungen entfaltet.[98] Das Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin[99] ist für die Bundesrepublik Deutschland mangels Unterzeichnung und Ratifikation ohnehin nicht verbindlich, und die Empfehlung des Europarates schließlich ist von ihren Verfassern selbst nicht als bindend ausgestaltet.

---

93 Siehe zu diesen Körpersubstanzen ausdrücklich: Erläuternder Bericht zum Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin, Mai 1997, Rdnr. 133, siehe unter: https://rm.coe.int/16800ccde5 [08.02.2021]; zu Haaren auch: Commentary of the Charter of fundamental rights of the European Union, Juni 2006, 40, siehe unter: https://sites.uclouvain.be/cridho/documents/Download.Rep/NetworkCommentaryFinal.pdf [08.02.2021]; siehe auch Breithaupt (2012: 43 ff./57 ff.); Heselhaus (2017: Rdnr. 24).

94 Taupitz (2017: 357). Zu einer Erweiterung der in den offiziellen Erläuterungen (siehe vorige Fn.) aufgeführten Ausnahmen auf andere Körpersubstanzen siehe etwa Schwarzburg (2012: 184 f.).

95 Taupitz (1996: 7 f.).

96 Tag (2017: Rdnr. 3).

97 Art. 51 (1) der Charta; siehe ferner Jarass (2021a: Rdnr. 9).

98 Jarass (2021b: Rdnr. 3); Augsberg (2015: Rdnr. 7); Roidis-Schnorrenberg (2016: 120 ff.); Fröhlich (2012: 176) mit weiteren Nachweisen; Heselhaus (2017: Rdnr. 20).

99 Zu dem Abkommen ausführlich Taupitz (2002).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Insgesamt besteht für Hirnorganoide somit kein Verbot des Handeltreibens. Selbst wenn man ein Gewinnerzielungsverbot auf sie anwenden würde, änderte dies nichts an der oben (15.3.2) dargestellten Rechtslage, dass an ihnen Eigentum bestehen kann und das Eigentum auch übertragen werden kann. Der Erwerb und Übergang von Eigentumsrechten wird von einem Gewinnerzielungsverbot nicht erfasst.[100]

15.3.4 Hirnorganoide als Daten im Sinne des Datenschutzrechts?

Zum Teil werden menschliche Körpermaterialien als solche wegen des in ihnen enthaltenen genetischen Materials, das Informationen über den früheren Träger enthält, (auch)[101] als Daten eingeordnet (ausführlich hierzu siehe Molnár-Gábor/Merk, Kap. 16).[102] Daten haben einen anderen Status als Sachen, was sich schon daran zeigt, dass es an ihnen nach geltendem Recht kein „Eigentum" gibt.[103] Wenn man Körpermaterialien (auch) als Daten einordnet, ist jeder Umgang mit ihnen datenschutzrechtlich relevant, sodass etwa schon die physische Erlangung der Proben als Datenerhebung anzusehen ist.[104] Dies widerspricht allerdings dem erkennbaren Willen des deutschen Gesetzgebers, der in § 3 Nr. 10 und 11 des Gendiagnostikgesetzes ausdrücklich zwischen genetischen Proben und genetischen Daten unterscheidet.[105] Gleiches gilt für den europäischen Gesetzgeber, der in der Definition der genetischen Daten in Art. 4 Nr. 13 Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) entsprechend differenziert.[106] Als Gegenargument kann auch nicht angeführt werden, dass Datenträger mit sensiblen Daten in den Anwendungsbereich der DSGVO fallen.[107] Denn bei humanem Material handelt es sich nicht um vom Menschen geschaffene Datenträger. Das Datenschutzrecht soll geistig vermittelte oder vermittelbare Sachverhalte erfassen, dient es doch dem Schutz der informationellen Selbstbestimmung und somit der Beziehung des Einzelnen zu seinen

100 Borowski (2019: Rdnr. 46); Heselhaus (2017: Rdnr. 24); Jarass (2021b: Rdnr. 16).

101 Diejenigen, die menschliche Körpersubstanzen als Daten einordnen, leugnen damit nicht zugleich ihren Charakter als (eigentumsfähige) körperliche Sachen.

102 Büchner (2010: 123 f.).

103 Hoeren (2019); Determann (2018).

104 Vossenkuhl (2013: 6), sofern das biologische Zellmaterial von vornherein zur Informationserlangung gewonnen wird.

105 Siehe auch Deutscher Bundestag (2008: 22 f.).

106 Demnach sind genetische Daten personenbezogene Daten zu den ererbten oder erworbenen genetischen Eigenschaften einer natürlichen Person, die eindeutige Informationen über die Physiologie oder die Gesundheit dieser natürlichen Person liefern und insbesondere aus der Analyse einer biologischen Probe der betreffenden natürlichen Person gewonnen wurden.

107 So aber Ziebarth (2018: Rdnr. 8).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Daten.[108] Würde man das Datenschutzrecht entsprechend auch auf natürliche Datenträger ausweiten, müsste das Datenschutzrecht „auf die Aufbewahrung nahezu jeder Sache“ Anwendung finden.[109] Deshalb sind Körpermaterialien als solche nicht als Daten zu qualifizieren.[110]

Allerdings handelt es sich unzweifelhaft um eine Datenerhebung, wenn durch die Untersuchung des Materials (neue) Daten generiert werden[111] oder gar die Spender der Ausgangszellen re-identifiziert werden,[112] sodass dafür und für die anschließende Verwendung dieser Daten das Datenschutzrecht einschlägig ist, sofern es sich nicht um anonymes Material handelt.[113] Das betrifft aber die Verwendung des Körpermaterials, hier also des Organoids, nicht aber den Status des Materials (Organoids) selbst.

15.4 Der rechtliche Status von Hirnorganoiden: Rechtspolitische Überlegungen

Abschließend ist zu prüfen, ob es bezogen auf Hirnorganoide einer Gesetzesänderung bedarf. Immerhin wird auch Tieren ein besonderer rechtlicher Status zugeschrieben, sind sie doch keine Sachen und werden sie durch besondere Vorschriften (die Tierschutzgesetze) geschützt (§ 90a Satz 1 BGB), auch wenn sie rechtlich weithin wie Sachen behandelt werden (§ 90a Satz 2 BGB). Und aufgrund der zunehmenden Intelligenz und Autonomie von Systemen der Künstlichen Intelligenz (KI) werden Rufe nach einer Gesetzesänderung zur Anerkennung der Rechtsfähigkeit (bestimmter) autonomer Systeme lauter.[114] Die Vorschläge reichen dabei von einer eng umgrenzten Teilrechtsfähigkeit bis hin zur vollumfänglichen Rechtsfähigkeit („E-Person“).[115] Dies könnte auch ein Vorbild für die rechtliche Einordnung von Hirnorganoiden sein.

---

108 Deutscher Bundestag (2008: 22 f.); Schreiber (2019: 102 f.).

109 Breyer (2004: 660).

110 Halasz (2004: 263 f.); Fink (2005: 60); Breithaupt (2012: 240 f.); Koch (2013: 117); Schreiber (2019: 104 f.).

111 Schreiber (2019: 106 f.).

112 Etwa um genetisch Verwandte kontaktieren zu können, z. B. im Fall von Demenzforschung mit den verwendeten Ausgangszellen, siehe dazu Ooi et al. (2020: 450).

113 Nach zum Teil vertretener Auffassung ist humanes genetisches Material allerdings niemals anonym, siehe (diese Auffassung ablehnend) Taupitz (2020c: 608 f.).

114 Die Entschließung des Europäischen Parlaments vom 16. Februar 2017 mit Empfehlungen an die Kommission zu zivilrechtlichen Regelungen zur Robotik (2015/2103[INL]) forderte die Kommission auf, die Auswirkungen der „Schaffung eines besonderen Rechtsstatus für Roboter“ und der „Anwendung der elektronischen Persönlichkeit auf Fälle, in denen Roboter intelligente autonome Entscheidungen treffen oder anderweitig selbstständig mit Dritten interagieren“, zu untersuchen.

115 Teubner (2018: 160 ff.); Zech (2020: A 95).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Allerdings sind beide Bereiche deutlich voneinander zu trennen, ist doch die Begründung jeweils eine andere: Die Idee der Einführung einer „E-Person" ist von dem Gedanken getragen, dass sich die *Entscheidungsabläufe* von KI-Systemen denjenigen von Menschen immer mehr annähern und die Systeme damit einen gewissen Grad von Autonomie erreichen. Dabei wird mit dem Begriff „Autonomie" zum Ausdruck gebracht, dass der Mensch im Hinblick auf die Intransparenz von KI-Entscheidungen ein Stück weit die Kontrolle abgegeben hat.[116] Dem gegenüber wird bezogen auf Hirnorganoide vor allem auf die *Empfindungsfähigkeit* und dabei insbesondere auf das mögliche Schmerzempfinden (wie bei Tieren) geblickt. Daraus wird verbreitet geschlossen, dass sie „Interessen" haben, die moralisch zu berücksichtigen sind.[117] Außerdem sind die intendierten Folgen jeweils andere: Bei der E-Person geht es vor allem um deren *Haftung* für die Verursachung von Schäden, die Dritten zugefügt werden[118] (sodass die E-Person mit eigenem Vermögen ausgestattet werden müsste), während es bezogen auf Hirnorganoide vor allem darum geht, Maßnahmen zu unterbinden, die dem Organoid selbst Schaden (z. B. Schmerzen) zufügen.

Trotz dieser Unterschiede stellt sich in beiden Bereichen gleichermaßen die Kardinalfrage, ab welchem Ausmaß von „Autonomie" bzw. „Empfindungsfähigkeit" oder „Bewusstsein" ein besonderer Status zugesprochen werden sollte. Immerhin können „Autonomie" bei der KI und „Empfindungsfähigkeit" bzw. „Bewusstsein" bei Hirnorganoiden graduell mehr oder weniger ausgeprägt vorhanden sein,[119] sodass die Grenze vom Gesetzgeber dezisionistisch festgelegt werden müsste. Auch müsste entschieden werden, wie man das betreffende KI-System abgrenzen kann, wenn es mit anderen Systemen vernetzt ist, während bezogen auf Hirnorganoide umgekehrt gefragt werden müsste, welche zusätzlichen Attribute wie Schmerzrezeptoren oder Sinnesorgane, die Informationsgehalte über die Außenwelt vermitteln,[120] erforderlich sind, um den besonderen Status zuzusprechen. Für Hirnorganoide ergibt sich das zusätzliche Problem, wie die entsprechende Fähigkeit – über die Messung z. B. rein elektrischer Ströme hinaus – festgestellt werden kann, da ein Hirnorganoid als solches nicht kommunizieren kann und „Schmerzempfinden" oder „Bewusstsein" allenfalls über (ihrerseits umstrittene)[121] Korrelate „gemessen" werden können.[122]

116 Mühlböck/Taupitz (2021: 183).

117 Koplin/Savulescu (2019: 763 f.); Lavazza (2021: 3/6); Lavazza/Massimini (2018: 609).

118 Mühlböck/Taupitz (2021: 214).

119 Lavazza (2020: 107); zu Systemen der Künstlichen Intelligenz Mühlböck/Taupitz (2021: 215).

120 Dazu Baertschi et al. (2020: 14); Faltus (2021: 133).

121 Doerig (2019); Lavazza (2021: 5 f.).

122 Bayne et al. (2020: 11 ff.); Koplin/Savulescu (2019: 762); Singer (2019); Farahany et al. (2018: 431); Lavazza/Massimini (2018: 608); Lavazza (2020: 112/114).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Auf dem Boden des deutschen (und europäischen)[123] Rechts geht es richtigerweise überhaupt nicht um eigene (intrinsische) Rechte von Hirnorganoiden,[124] schon gar nicht vergleichbar jenen von Embryonen oder gar geborenen Menschen (siehe oben 15.3.1), sodass auch die vereinzelt geäußerte Überlegung abwegig ist, ihnen einen Betreuer an die Seite zu stellen.[125] Wie bezogen auf Tiere geht es allenfalls um mögliche (Schutz-) Pflichten des Menschen ihnen gegenüber[126] oder um objektivrechtliche Grenzen der Forschung aus über-individuellen Gründen – so wie übrigens auch das Zusprechen eines besonderen „moralischen Status" nicht binär ist („alles oder nichts"),[127] sondern ganz unterschiedliche Ausprägungen und vor allem Konsequenzen haben kann,[128] also keineswegs per se das Zuerkennen von Rechten oder des „Status" eines geborenen Menschen bedeutet.[129] Speziell bezogen auf Hirnorganoide wird in der internationalen Diskussion denn auch ganz überwiegend lediglich gefordert, weit entwickelten zerebralen Organoiden ein „gewisses Maß an moralischem Status" („some degree of moral status") zuzuerkennen, falls sie wirklich Charakteristika wie Bewusstsein, Schmerzempfinden oder Selbsterkenntnis entwickeln würden.[130] Zugleich wird allerdings selbst insoweit betont, dass man noch sehr weit davon[131] und erst recht von einem „Gehirn aus dem

123 Lavazza/Pizzetti (2020: 22): „[...] based on Italian law and European law as a superordinate system [...], it must in fact be concluded that HCOs [human cerebral organoids] have no right to any special legal protection, as they do not fall into any category other than that of biological material [...]".

124 Manche befürchten gar, dass das Konzept von Menschenwürde unterminiert würde, wenn Hirnorganoide denselben Rechtsstatus wie (geborene) Menschen zugesprochen bekämen, siehe Lavazza/Pizzetti (2020: 13, Fn. 43).

125 Siehe aber Kaulen (2018).

126 In der Tat wird in der internationalen Debatte häufig ein Schutz von Hirnorganoiden gefordert, der dem von Tieren gleicht, siehe Birch/Browning (2021: 57); Bitar (2020); Koplin/Savulescu (2019: 763 f.); Lavazza/Pizzetti (2020: 12); Sawai et al. (2019: 440) mit weiteren Nachweisen.

127 Zu dieser Auffassung Iltis et al. (2019: 11).

128 DeGrazia (2008: 181 ff.); Lavazza (2020: 116); Lavazza (2021: 6). Shepherd (2018: 15) beschreibt die Zuerkennung eines moralischen Status als „eine Art Platzhalter für die Zuschreibung von Gründen, eine Entität zu betrachten und eine Entität auf bestimmte Weise zu behandeln". Ähnlich Iltis et al. (2019: 9) mit weiteren Nachweisen.

129 Lavazza (2020: 123): „This characteristic of cerebral organoids makes them morally special, even though they cannot be considered persons in the full sense." Siehe auch Schicktanz (2020: 198).

130 Koplin/Savulescu (2019: 760); Lavazza/Pizzetti (2020: 14/22).

131 Deutlich Knoblich, zitiert von Bahnsen (2018): „Die Nervenzellen sprechen durchaus miteinander. Aber über Bewusstsein oder Denken auch nur zu spekulieren ist absurd. Emotional ist das verständlich, rational nicht gerechtfertigt."

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Reagenzglas“ entfernt ist[132] und die wissenschaftlich unzutreffende Bezeichnung der Organoide als „Mini-Gehirne“[133] völlig übertriebene Besorgnisse ausgelöst hat.[134]

Bezogen auf das deutsche Recht ist weitergehend zu bezweifeln, ob rechtliche Regeln, wie sie in der ethischen Debatte im Ausland erwogen werden (etwa ein Verbot der Kultivierung von weit entwickelten Hirnorganoiden über einen bestimmten Zeitraum[135] [z. B. die für Embryonen weithin geltende 14-Tage-Frist][136] und/oder über die Bildung bestimmter Schlüsselbereiche für die Entstehung von Bewusstsein hinaus[137] bzw. ein Verbot der Durchführung bestimmter Versuche mit dem Hirnorganoid)[138] überhaupt verfassungskonform wären. Denn in die Wissenschaftsfreiheit des Art. 5 Abs. 3 GG darf nur zum Schutz anderer Güter mit Verfassungsrang eingegriffen werden.[139] Da Hirnorganoide aber keinen besonderen verfassungsrechtlichen Status haben und angebliche Schutzgüter wie das „Menschenbild unserer Kultur“ oder „kulturelles Selbstverständnis“, auf die im Zusammenhang mit dem Schutz von Embryonen verwiesen wird und die auch bezogen auf Hirnorganoide ins Spiel gebracht werden könnten, ebensowenig wie das Vorsichtsprinzip als solches[140] Grundrechtseinschränkungen legitimieren,[141] könnte allenfalls das Allgemeine Persönlichkeitsrecht der Spender der Ausgangszellen (Art. 2 Abs. 1 i.V.m. Art. 1 Abs. 1 GG) oder der Tierschutz im Rahmen von Tierversuchen (Art. 20a GG) zu einer Rechtfertigung von Beschränkungen der Hirnorganoidforschung führen. Das Allgemeine Persönlichkeitsrecht der Spender der Ausgangszellen ist aber bereits durch das Erfordernis ihrer konkreten Einwilligung in die Herstellung von Hirnorganoiden und durch das den Spendern damit zukommende Veto-Recht hinreichend gewahrt (oben 15.3.2), und auch dem Tierschutz ist durch das geltende Tierschutzgesetz ausreichend Rechnung getragen. Weitergehenden Beschränkungen der Forschungsfreiheit sind deshalb weder notwendig noch gerechtfertigt.[142]

Verstärkt werden die verfassungsrechtlichen Bedenken gegen Einschränkungen der Hirnorganoidforschung durch den Blick auf etwaige therapeutische Möglichkeiten für

132 Koplin/Savulescu (2019: 761/765); Cepelevicz (2020); Lange (2019); Weiler (2020).

133 Nachweise oben Fn. 14.

134 Lunshof und Greely, zitiert von Cepelevicz (2020).

135 Lavazza/Pizzetti (2020: 20).

136 Jácomo (2020: 7); Bitar (2020).

137 Bitar (2020); Lavazza (2021: 7); National Academies (2021: 97).

138 Reardon (2020: 661); Goodall (2020).

139 Siehe oben 15.2.

140 Die Anwendung des Vorsichtsprinzips fordern bezogen auf Hirnorganoide Birch/Browning (2021: 56).

141 Vgl. Taupitz (2014b: B. III. Rdnr. 23).

142 Anders aber Birch/Browning (2021: 57): „regulation is urgently needed“.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Erkrankte;[143] denn der Staat darf vor dem Hintergrund der Rechte von Patienten auf Leben, körperliche Unversehrtheit und Gesundheit (Art. 2 GG) die Entwicklung und Anwendung möglicher Therapien nicht ohne hinreichenden Grund verbieten. In die Betrachtung einzubeziehen ist auch die ggf. mögliche Vermeidung von Forschung mit Embryonen (soweit sie im Ausland zulässig ist) und Foeten[144] bzw. Primaten.[145] Zu Recht wird in der internationalen Debatte davor gewarnt, das große Potenzial der Forschung mit Hirnorganoiden vorschnell durch restriktive Regeln versiegen zu lassen.[146] Dem steht eine Beratung[147] der Forscher durch Ethik-Kommissionen (siehe oben 15.3.2) nicht entgegen;[148] dies gilt auch im Fall der Einbeziehung von Tieren.[149] Dies entspricht weitgehend der Praxis in Deutschland (siehe oben 15.3.2), wobei die Kommissionen ggf. um entsprechenden Sachverstand zu erweitern wären.[150]

15.5 Zusammenfassung

- Das deutsche Recht enthält zu Hirnorganoiden keine speziellen Rechtsregeln.
- Hirnorganoide haben denselben Status wie andere menschliche Organe. Sie sind Sachen, an denen Eigentum bestehen kann. Das Eigentum steht in der Regel demjenigen zu, der das Hirnorganoid hergestellt hat. Soweit für die Herstellung der Hirnorganoide menschliche Zellen verwendet werden, bedarf es aufgrund des allgemeinen Persönlichkeitsrechts der Spender*innen der Ausgangszellen ihrer expliziten (informierten) Einwilligung.
- Selbst weit entwickelte Hirnorganoide haben nicht einen rechtlichen Status vergleichbar demjenigen von Embryonen oder gar von geborenen menschlichen Lebewesen. Es ist auch nicht sachgerecht, ihnen einen solchen Status zuzusprechen.

143 Koplin/Savulescu (2019: 763); Lavazza/Pizzetti (2020: 20); National Academies (2021: 97).

144 Lavazza/Massimini (2018: 607).

145 Sidhaye/Knoblich (2021: 53); differenzierend Schicktanz (2020: 196 f.).

146 Koplin/Savulescu (2019: 761); Farahany et al. (2018: 432); diese Warnung müsste allerdings auch Regelungen der Forschungs-Selbstkontrolle/-Selbstbeschränkung erfassen, wie sie oftmals (als Alternative zu gesetzlichen Regelungen) gefordert werden: Reardon (2020: 661); Koplin/Savulescu (2019: 761); Cepelevicz (2020); Chen et al. (2019: 463).

147 Wenn der Forscher nur den Rat einer Ethik-Kommission einholen muss, ist er von Rechts wegen nicht an den Rat gebunden. Das ist anders, wenn er – z. B. gemäß Arzneimittelgesetz – eine Genehmigung vor Durchführung des Forschungsvorhabens einholen muss.

148 Munsie et al. (2017: 944); National Academies (2021: 99 ff.); zu den verfassungsrechtlichen Anforderungen an das Erfordernis, eine Ethik-Kommission einzuschalten, siehe Hufen (2017: 1266 ff.).

149 Taupitz (2020a: 813); Taupitz (2020b: 233).

150 Skepsis, ob die bestehenden lokalen Forschungs-Ethik-Kommissionen kompetent genug sind, bei Farahany et al. (2018: 432).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

- Forschung mit Hirnorganoiden, die aus menschlichen Zellen generiert werden, unterliegt weithin der Bewertung durch (ggf. um entsprechenden Sachverstand zu erweiternde) Ethik-Kommissionen; dies gilt auch im Fall der Einbeziehung von Tieren.
- Einer Änderung oder Ergänzung des deutschen Rechts speziell bezogen auf Hirnorganoide bedarf es, schon allein im Hinblick auf den erst am Anfang stehenden Prozess der Herstellung komplexer Organoide, auf absehbare Zeit nicht.
- Über das geltende Recht hinausgehende Beschränkungen der Forschung mit Hirnorganoiden wären im Hinblick auf die Wissenschaftsfreiheit des Art. 5 Abs. 3 GG auch kaum zu rechtfertigen.

15.6 Literaturverzeichnis

Appleby, J. B./ Bredenoord, A. L. (2018): Should the 14-day rule for embryo research become the 28-day rule? In: EMBO Mol Med. 10(9).

Augsberg, S. (2015): Kommentierung zu GRC Art. 3. In: von der Groeben, H. et al. (Hrsg.): Europäisches Unionsrecht. 7. Auflage. Nomos, Baden-Baden.

Baars, B. J./Franklin, S. (2007): An architectural model of conscious and unconscious brain functions: Global Workspace Theory and IDA. In: Neural Netw 20: 955–961.

Baertschi, B. et al. (2020): Organoids research: What are the ethical issues?. Unter: https://www.hal.inserm.fr/inserm-03117706/document [15.03.2021].

Bagley, J. A. et al. (2017): Fused cerebral organoids model interactions between brain regions. In: Nat Methods. 14(7): 743–751.

Bahnsen, U. (2018): Hirnforschung: Hier wachsen Gehirne. In: Die Zeit, Online-Publikation 25.04.2018. https://www.zeit.de/2018/17/hirnforschung-neurowissenschaft-organoide-nervenzellen-bewusstsein [15.03.2021].

Bartfeld, S. et al. (Hrsg.) (2020): Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden.

Baumann, G./Kügele, S. (2020): Kommentierung zu § 17 TPG. In: Nomos Bundesrecht, Erläuterungen.

Bayne, T. et al. (2020): Are there islands of awareness? In: Trends in Neurosciences 43: 6–16.

Begley, S. (2019): In a first, cerebral organoids produce complex brain waves similar to newborns', reviving ethical concerns. Unter: https://www.statnews.com/2019/08/29/in-a-first-cerebral-organoids-produce-complex-brain-waves-similar-to-newborns-reviving-ethical-concerns/ [21.01.2021].

Birch, J./Browning, H. (2021): Neural organoids and the precautionary principle. In: The American Journal of Bioethics 21: 56–58. DOI: 10.1080/15265161.2020.1845858.

Bitar, M. (2020): Are brain organoids equivalent to philosophical zombies? Online-Publikation 03.04.2020. DOI: 10.20944/preprints202004.0028.v1.

Boers, S. et al. (2016): Organoid biobanking: identifying the ethics. In: EMBO Rep 17: 938–941.

Borowski, M. (2019): Kommentierung zu GRC Art. 3. In: Meyer, J./Hölscheidt, S. (Hrsg.): Charta der Grundrechte der Europäischen Union. 5. Auflage. Nomos, Baden-Baden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Breithaupt, J. (2012): Rechte an Körpersubstanzen und deren Auswirkung auf die Forschung mit abgetrennten Körpersubstanzen. Nomos, Baden-Baden.
Breyer, P. (2004): Der datenschutzrechtliche Schutz von Körpersubstanzen, die Patienten zu Analysezwecken entnommen wurden. In: Medizinrecht 22: 660–667.
Büchner, B. (2010): Körpersubstanzen als Forschungsmaterialien. Dr. Kovac, Hamburg.

Cavaliere, G. (2017): A 14-day limit for bioethics: the debate over human embryo research. In: BMC Medical Ethics 18: 38. DOI 10.1186/s12910-017-0198-5.
Cepelevicz, J. (2020): An ethical future for brain organoids takes shape. In: Quantamagazine. Unter: https://www.quantamagazine.org/an-ethical-future-for-brain-organoids-takes-shape-20200123/ [21.01.2021].
Chan, S. (2018): How and why to replace the 14-day rule. In: Current Stem Cell Reports 4(3): 228–234.
Chen, H. et al. (2019): Transplantation of human brain organoids: Revisiting the science and ethics of brain chimeras. In: Cell Stem Cell 25(4): 462–472.

Dederer, H.-G. (2020a): Über die Rechte von Gehirn-Organoiden. In: Laborjournal, Online-Publikation 08.05.2020. Unter: https://www.laborjournal.de/rubric/special/special/2020_05_03.php [21.01.2021].
Dederer, H.-G. (2020b): Der manipulierte Embryo: Konsequenzen für das Recht. In: Jahrbuch für Recht und Ethik 28(1): 53–81. Duncker & Humblot, Berlin
DeGrazia, D. (2008): Moral status as a matter of degree? In: The Southern Journal of Philosophy 46: 181–198.
Determann, L. (2018): Kein Eigentum an Daten. In: MMR 21: 277–278.
Deutscher Bundestag (1996): Entwurf eines Gesetzes über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen (Transplantationsgesetz – TPG). BT-Drucksache 13/4355.
Deutscher Bundestag (2008): Entwurf eines Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG). BT-Drucksache 16/10532.
Deutscher Ethikrat (2010): Humanbiobanken für die Forschung. Eigenverlag, Berlin.
Deutscher Ethikrat (2011): Mensch-Tier-Mischwesen in der Forschung. Eigenverlag, Berlin.
Deutscher Ethikrat (2015): Hirntod und Entscheidung zur Organspende. Eigenverlag, Berlin.
Dickert, T. (1991): Naturwissenschaften und Forschungsfreiheit. Duncker & Humblot, Berlin.
Doerig, A. et al. (2019): The unfolding argument: Why IIT and other causal structure theories cannot explain consciousness. In: Consciousness and Cognition 72: 49–59.
Dreier, H. (2013): Kommentierung zu GG Art. 1 Abs. 1. In: Dreier, H. (Hrsg.): Grundgesetz-Kommentar. 3. Auflage. Mohr Siebeck, Tübingen.

Ehrlich, S. (2000): Gewinnabschöpfung des Patienten bei kommerzieller Nutzung von Körpersubstanzen durch den Arzt? Peter Lang, Frankfurt am Main.

Faltus, T. (2021): Organoide, Assembloide, Gastruloide, SHEEFs & Organ-on-Chip. In: MedR 39: 125–134.
Farahany, N. et al. (2018): The ethics of experimenting with human brain tissue. In: Nature 556: 429–432.
Fessl, S. (2019): Is it ethical to grow a brain in a petri dish? In: JSTOR Daily, Online-Publikation 11.12.2019. Unter: https://daily.jstor.org/is-it-ethical-to-grow-a-brain-in-a-petri-dish/ [21.01.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Fink, S. (2005): Einwilligung und vertragliche Regelungen zur Entnahme von Körpersubstanzen, deren Aufbewahrung und Verwendung in Biobanken. Jur. Diss., Mannheim.
Fröhlich, A. (2012): Die Kommerzialisierung von menschlichem Gewebe. Lit, Münster.

Gassner, U. M./Opper, J. (2020): Zur Zulässigkeit therapeutischen Klonens mittels Zellkerntransfer. In: Opper, J. et al. (Hrsg.): Chancen und Risiken der Stammzellforschung. Berliner Wissenschafts-Verlag, Berlin: 255–278.
Gerke, S. (2020): Die klinische Translation von hiPS-Zellen in Deutschland. In: Gerke, S. et al. (Hrsg.): Die klinische Anwendung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen. Springer, Berlin: 243–327.
Gogol, A. (2018): A human brain model in a petri dish? In: EurekAlert!, Online-Publikation 16.10.2018. Unter: https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-10/cwru-ahb101618.php [21.01.2021].
Goodall, R. (2020): A lab-grown brain: a mind of its own? Online-Publikation 10.11.2020. Unter: https://theboar.org/2020/11/a-lab-grown-brain-a-mind-of-its-own/ [15.03.2021].
Günther, H.-L. (2014): Kommentierung zu § 6. In: Günther, H.-L. et al. (Hrsg.): Embryonenschutzgesetz. 2. Auflage. Kohlhammer, Stuttgart.

Häberle, P. (2020): Kommentierung zu § 17 TPG. In: Erbs, G./Kohlhaas, M. (Hrsg.): Strafrechtliche Nebengesetze. Werkstand: 233, EL. Beck, München.
Halasz, C. (2004): Das Recht auf biomaterielle Selbstbestimmung. Springer, Berlin.
Harder, M. (2020): Herausforderungen innovativer Gewebemedizin aus unternehmerischer Sicht. In: Gerke, S. et al. (Hrsg.): Die klinische Anwendung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen. Springer, Berlin: 157–178.
Heselhaus, S. (2017): Kommentierung zu GRC Art. 3. In: Pechstein, M. et al. (Hrsg.): Frankfurter Kommentar. Mohr Siebeck, Tübingen.
Hoeren, T. (2019): Datenbesitz statt Dateneigentum. In: MMR 22: 5–8.
Hostiuc, S. et al. (2019): The moral status of cerebral organoids. In: Regenerative Therapy 10: 118–120.
Hufen, F. (2001): Präimplantationsdiagnostik aus verfassungsrechtlicher Sicht. In: Medizinrecht 19: 440–451.
Hufen, F. (2017): Wissenschaft zwischen Freiheit und Kontrolle. In: NVwZ 36: 1265–1268.
Hurlbut, J. B. et al. (2017): Revisiting the Warnock rule. In: Nature Biotechnology 35(11): 1029–1042. DOI: 10.1038/nbt.4015.
Hyun, I. et al. (2016) Revisit the 14-day rule. In: Nature 533: 169–171.
Hyun, I. et al. (2020): Ethical issues related to brain organoid research. In: Brain Research 1732: 146653.
Hyun, I. et al. (2021): Human embryo researchbeyond the primitive streak. In: Sciene 371(6533): 998–1000.

IAG *Gentechnologiebericht* (2020): Kernaussagen und Handlungsempfehlungen zu Organoiden. In: Bartfeld, S. et al. (Hrsg.): Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden: 13–28.
Iltis, A. S. et al. (2019): Human embryo research beyond Day 14: Ethical questions and considerations. Unter: https://www.bakerinstitute.org/media/files/files/20b9e242/chb-pub-greenwall-ethics-021219.pdf [15.03.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Jácomo, A. (2020): The promises of brain organoids in the context of bioethical redefinition. Embryo status, consent and animal research. In: EIDON 54:3–10.
Jarass, H. (2021a): Einleitung. In: Jarass, H. (Hrsg.): Charta der Grunderechte der EU. 4. Auflage. Beck, München.
Jarass, H. (2021b) Kommentierung zu GRC Art. 3. In: Jarass, H. (Hrsg.): Charta der Grunderechte der EU. 4. Auflage. Beck, München.

Kaulen, H. (2018): Braucht dieses Hirn einen Vormund? In: Frankfurter Allgemeine Zeitung, Online-Publikation 25.05.2018. Unter: https://www.faz.net/-gx3-9ado5 [21.01.2021].
Kirk, R. (2009): Zombies. In: Zalta, E. N. (Hrsg.): Stanford Encyclopedia of Philosophy. Metphysics Research Lab, Stanford.
Koch, N. (2013): Das Biobankgeheimnis, Schutz der Persönlichkeitsrechte in der biomedizinischen Forschung. Online-Publikation 08.04.2013. DOI: 10.25358/openscience-4218.
Koplin, J./Savulescu, J. (2019): Moral limits of brain organoid research. In: J. Law Med. Ethics 47: 760–767.
Kranz, S. (2008): Biomedizinrecht in der EU. Dr. Kovac, Hamburg.
Kurlemann, R. (2013): Neues Mini-Gehirn weckt Frankenstein-Fantasien. In: WirtschaftsWoche, Online-Publikation 29.08.2013. Unter: https://www.wiwo.de/technologie/forschung/stammzellenforschung-neues-mini-gehirn-weckt-frankenstein-fantasien/8712192.html [21.01.2021].
Kuroczik, J. (2018): Herr, wirf Hirn herunter. In: Frankfurter Allgemeine Zeitung, Online-Publikation 08.05.2018. Unter: https://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/wie-weit-darf-die-forschung-mit-labor-gehirnen-gehen-15575367.html [21.01.2021].

Lange, M. (2019): „Mini-Gehirne“ aus Stammzellen: Was denkt ein Organoid in der Petrischale? In: Deutschlandfunk, Online-Publikation 01.01.2019. Unter: https://www.deutschlandfunk.de/mini-gehirne-aus-stammzellen-was-denkt-ein-organoid-in-der.740.de.html?dram:article_id=436772 [21.01.2021].
Lavazza, A. (2020): Human cerebral organoids and consciousness: a doubleedged sword. In: Monash Bioethics Review 38: 105–128.
Lavazza, A. (2021): Potential ethical problems with human cerebral organoids: Consciousness and moral status of future brains in a dish. In: Brain Research, Online-Publikation 01.01.2021. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.147146.
Lavazza, A./Massimini, M. (2018): Cerebral organoids: ethical issues and consciousness assessment. In: J Med Ethics 44: 606–610.
Lavazza, A./Pizzetti, F. (2020): Human cerebral organoids as a new legal and ethical challenge. In: Journal of Law and the Bioscience, Online-Publikation 09.06.2020. DOI: 10.1093/jlb/lsaa005.
Loike, J. D. (2018): Opinion: Should human-animal chimeras be granted „personhood“? In: The Scientist, Online-Publikation 23.05.2018. Unter: https://www.the-scientist.com/news-opinion/opinion-should-human-animal-chimeras-be-granted-personhood-36664 [21.01.2021].

Marton, R./Pasca, S. (2019): Organoid and assembloid technologies for investigating cellular crosstalk in human brain development and disease. In: Trends Cell Biol 30(2): 133–143. DOI: 10.1016/j.tcb.2019.11.004.
Matthews, K. R. W./Moralí, D. (2020): National human embryo and embryoid research policies: a survey of 22 top research-intensive countries. In: Regenerative Medicine 15(7): 1905–1917.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Matthews, K. R. W. et al. (2021) Rethinking human embryo research policies. In: Hastings Cent Rep. 51(1): 47–51. DOI: 10.1002/hast.1215.
McCully, S. (2021): The time has come to extend the 14-day Limit. In: Med Ethics 0:1–5. DOI:10.1136/medethics-2020-106406.
Mühlböck, L./Taupitz, J. (2021): Haftung für Schäden durch KI in der Medizin. In: AcP 221: 179–218.
Müller-Jung, J. (2013): „Zerebrale Organoide" Was macht man mit so wenig Hirn? In: Frankfurter Allgemeine Zeitung, Online-Publikation 28.08.2013. Unter: https://www.faz.net/-gx5-7h03o [15.03.2021].
Müller-Terpitz, R. (2007): Der Schutz des pränatalen Lebens. Mohr Siebeck, Tübingen.
Munsie, M. et al. (2017): Ethical issues in human organoid and gastruloid research. In: Development 144: 942–945.

National Academies of Sciences, Engineering, Medicine (2021): The emerging field of human neural organoids, transplants, and chimeras: science, ethics, and governance. The National Academies Press, Washington, DC.

Ooi, L. et al. (2020): If human brain organoids are the answer to understanding dementia, what are the questions? In: The Neuroscientist 26(5-6): 438–454.

Parsch, S. (2019a): Hirn aus dem Labor. In: Süddeutsche Zeitung, Online-Publikation 29.08.2019. Unter: https://www.sueddeutsche.de/wissen/gehirn-labor-mini-brain-organoid-1.4580139 [21.01.2021].
Parsch, S. (2019b): Forscher züchten Mini-Gehirne im Labor. In: Der Spiegel, Online-Publikation 30.08.2019. Unter: https://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/forscher-zuechten-mini-gehirne-im-labor-a-1284395.html [21.01.2021].

Radau, W. C (2006): Die Biomedizinkonvention des Europarates. Springer, Berlin.
Reardon, S. (2020): Can lab-grown brains become conscious? In: Nature 586: 658–661.
Roidis-Schnorrenberg, H.-E. (2016): Das Verbot der Kommerzialisierung des menschlichen Körpers und seiner Teile. Verlag Universität Mannheim Service und Marketing, Mannheim.
Roth, C. (2009): Eigentum an Körperteilen. Springer, Berlin.

Sass, H.-M. (1989): Hirntod und Hirnleben. In: Sass, H.-M. (Hrsg.): Medizin und Ethik. Reclam, Stuttgart: 160–191.
Sawai, T. et al. (2019): The ethics of cerebral organoid research: Being conscious of consciousness. In: Stem Cell Reports 13: 440–447.
Schicktanz, S. (2020): Sind menschliche zerebrale Organoide moralisch schützenswert? In: Bartfeld, S. et al. (Hrsg.): Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden: 190–211.
Schnorrenberg, H.-E. (2010): Zur Kommerzialisierung menschlicher Körpersubstanzen: Verstößt die Vereinbarung der Zahlung eines Entgelt an den Substanzspender gegen die Menschenwürde? In: Potthast, T. et al. (Hrsg.): Wem gehört der menschliche Körper? Mentis, Paderborn: 223–242.
Scholz, K./Middel, C.-D. (2018): Kommentierung zu § 17 TPG. In: Spickhoff, A. (Hrsg.): Medizinrecht. 3. Auflage. Beck, München.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Schreiber, M. (2019): Die medizinische Forschung mit abgetrennten Körpersubstanzen Minderjähriger. Lit, Münster.
Schröder, M./Taupitz, J. (1991): Menschliches Blut: verwendbar nach Belieben des Arztes? Enke, Stuttgart.
Schwarzburg, K. (2012): Die Menschenwürde im Recht der Europäischen Union. Nomos, Baden-Baden.
Sharma, A. et al. (2020): Scientific and ethical uncertainties in brain organoid research. In: The American Journal of Bioethics 21(1): 48–51.
Shepherd, J. (2018): Counsciousness and moral status. Routledge, London.
Shou, Y. et al. (2020): The application of brain organoids: From neuronal development to neurological diseases. In: Front. Cell Dev. Biol., Online-Publikation 22.10.2020. DOI: 10.3389/fcell.2020.579659.
Sidhaye, J./Knoblich, J. A. (2021): Brain organoids: an ensemble of bioassays to investigate human neurodevelopment and disease. In: Cell Death & Differentiation 28: 52–67.
Singer, W. (2019): A naturalistic approach to the hard problem of consciousness. In: Front. Syst. Neurosci., Online-Publikation 25.10.2019. DOI: 10.3389/fnsys.2019.00058.

Tag, B. (2017): Kommentierung zu § 18 TPG. In: Münchener Kommentar zum StGB. 3. Auflage. Beck, München.
Tanaka, Y./Park, I.-H. (2020): Hirnorganoide vom gesamten Gehirn oder von spezifischen Hirnregionen und deren mögliche Anwendungen. In: Bartfeld, S. et al. (Hrsg.): Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden: 116–125.
Taupitz, J. (1991): Wem gebührt der Schatz im menschlichen Körper? – Zur Beteiligung des Patienten an der kommerziellen Nutzung seiner Körpersubstanzen. In: Archiv für die civilistische Praxis 191: 201–246.
Taupitz, J. (1996): Das Recht im Tod: Freie Verfügbarkeit der Leiche? – Rechtliche und ethische Probleme der Nutzung des Körpers Verstorbener. Humanitas, Dortmund.
Taupitz, J. (2000): Forschung mit menschlichen Zellen in Österreich. In: Juristische Blätter 122: 152–161.
Taupitz, J. (2001): Der rechtliche Rahmen des Klonens zu therapeutischen Zwecken. In: Neue Juristische Wochenschrift 54: 3433–3440.
Taupitz, J. (2002): Biomedizinische Forschung zwischen Freiheit und Verantwortung. Springer, Berlin.
Taupitz, J. (2014a): Kommentierung zu § 8 ESchG. In: Günther, H.-L. et al. (Hrsg.): Embryonenschutzgesetz. 2. Auflage. Kohlhammer, Stuttgart.
Taupitz, J. (2014b): Juristische Grundlagen. In: Günther, H.-L. et al. (Hrsg.): Embryonenschutzgesetz. 2. Auflage. Kohlhammer, Stuttgart. B. I–III.
Taupitz, J. (2017): Verkauf von Restblut an die Medizinprodukteindustrie: nur mit Einwilligung des Patienten? In: Medizinrecht 35: 353–361.
Taupitz, J. (2020a): Organoide. In: Medizinrecht 38: 805–813.
Taupitz, J. (2020b): Organoide: Die deutsche Rechtslage. In: Bartfeld, S. et al. (Hrsg.): Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden: 212–236.
Taupitz, J. (2020c): Biobanken: Forschungsprivilegien im Datenschutzrecht. In: Katzenmeier, C. (Hrsg.): Festschrift für Dieter Hart. Springer, Berlin: 603–625.
Taupitz, J./Weschka, M. (Hrsg.) (2009): CHIMBRIDS - chimeras and hybrids in comparative European and international research. Springer, Berlin.
Teubner, G. (2018): Digitale Rechtssubjekte? In: Archiv für die civilistische Praxis 218: 155–295.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Trujillo, C. et al. (2019): Complex oscillatory waves emerging from cortical organoids model early human brain network development. In: Stem Cell 25(4): 558–569.

Viciano, A. (2020): Das Mini-Gehirn wird durchleuchtet. In: Süddeutsche Zeitung, Online-Publikation 20.10.2020. Unter: https://www.sueddeutsche.de/wissen/hirnforschung-genetik-genschere-crispr-cas9-organoide-1.5098193 [21.01.2021].

Vossenkuhl, C. (2013): Der Schutz genetischer Daten. Springer, Berlin.

Weiler, N. (2020): Not ‚brains in the dish': Cerebral organoids flunk comparison to developing nervous system. In: Research, Online-Publikation 29.01.2020. Unter: https://www.ucsf.edu/news/2020/01/416526/not-brains-dish-cerebral-organoids-flunk-comparison-developing-nervous-system [21.01.2021].

Yeager, A. (2018): As brain organoids mature, ethical questions arise. In: The Scientist, Online-Publikation 01.08.2018. Unter: https://www.the-scientist.com/features/brain-organoids-mature--raise-ethical-questions-64533 [21.01.2021].

Zech, E. (2007): Gewebebanken für Therapie und Forschung: Rechtliche Grundlagen und Grenzen. Cuvillier, Göttingen.

Zech, H. (2020): Entscheidungen digitaler autonomer Systeme: Empfehlen sich Regelungen zu Verantwortung und Haftung?. Gutachten A zum 73. Dt. Juristentag. Beck, München.

Ziebarth, W. (2018): Kommentierung zu Art. 4 DSGVO. In: Sydow, G. (Hrsg.): Europäische Datenschutzgrundverordnung. 2. Auflage. Nomos, Baden-Baden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Fruzsina Molnár-Gábor und Andreas Merk

16. Spotlight: Die datenschutzrechtliche Bewertung von Neurodaten

Der folgende Kurzbeitrag widmet sich der Frage, welche besonderen Eigenschaften Neurodaten[1] auszeichnen und wie diese Eigenschaften ihre datenschutzrechtliche Bewertung beeinflussen. Neurodaten ergeben sich aus der Messung von Signalen im Gehirn. Häufig werden sie anhand von Gehirn-Computer-Schnittstellen (Brain-Computer-Interfaces, BCIs) durch Sensoren am oder im Kopf ermittelt. Diese Signale werden mithilfe eines Computers in Befehle für ein Programm umgewandelt und interpretiert, sodass der Betroffene mit dem Computer bzw. Programm interagieren kann.[2] Das Anwendungsfeld ist denkbar weit. Es reicht vom Verbraucherkontext wie dem Bedienen eines Kinderspielzeugs oder Computerspiels (Kinney-Lang et al., 2020) bis hin zu medizinischen Anwendungen im Rahmen der Behandlung von Patienten mit physischen Einschränkungen (z. B. Locked-in-Syndrom, ALS-Patienten), insbesondere der digitalen Sprechermöglichung oder anderer technischer Hilfsmittel (Milekovic et al., 2018). Je nach Anwendungskontext können die unterschiedlichen Interessenlagen eine rechtliche Bewertung erheblich beeinflussen, insbesondere Ergebnisse von Abwägungen. Nachstehend soll der Fokus auf medizinischen Anwendungen liegen.

1 Der Begriff „Neurodaten" wird nachstehend wie folgt verwendet: „Daten, die sich auf die Funktionsweise oder Struktur des menschlichen Gehirns einer identifizierten oder identifizierbaren Person beziehen und einzigartige Informationen über ihre Physiologie, Gesundheit oder mentalen Zustände enthalten" (OECD, 2020; Übersetzung durch die Autoren). Nachfolgend wird hinsichtlich des Grades der Sensibilität keine Unterscheidung getroffen zwischen Daten, die sich auf die Funktionsweise des Gehirns beziehen und solchen, die sich auf die Struktur beziehen.

2 Aus der Fülle der Anwendungen, um nur wenige Beispiele herauszugreifen vgl. z. B.: Leeb/Pérez-Marcos (2020); Chaudhary et al. (2016); Chaudhary et. al. (2017); Wang et al. (2019).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

16.1 Die Einordnung von Neurodaten in bestehende Kategorien

Daten können in einem weiten Sinne als Analysematerial definiert werden (Taylor, 2012: 41). Personenbezogene Daten, die in den Anwendungsbereich der datenschutzrechtlichen Regelungen wie die der Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) fallen, beziehen sich auf eine identifizierte oder identifizierbare Person (Art. 4 Nr. 1 DS-GVO). Daten, die vom Gesetzgeber als sensibel und daher besonders schutzwürdig erachtet wurden, sind in einem nicht abschließenden Katalog des Art. 9 Abs. 1 DS-GVO aufgezählt. Hierzu gehören u. a. genetische Daten (Art. 4 Nr. 13 DS-GVO) und Gesundheitsdaten (Art. 4 Nr. 15 DS-GVO). Die allgemeinen Regeln zu personenbezogenen Daten und die spezielleren Vorgaben zu den sensiblen Daten nach Art. 9 Abs. 1 DS-GVO zielen auf den Schutz der Rechte und Freiheiten der betroffenen Personen ab. Welche Beeinträchtigungen durch eine Datenverarbeitung für die Betroffenen entstehen können, hängt wesentlich von den Informationen ab, die mithilfe der Datenanalyse durch Interpretation gewonnen wurden (siehe auch Winkler/Prainsack, Kap. 17). Die erhaltenen Informationen und damit der Grad der Sensibilität der Daten sind kontextabhängig: Eine Kombination und „Kontextualisierung" (Purtova, 2018) gesammelter Daten kann nicht nur das Risiko eines Rückschlusses auf die betroffene Person, sondern auch die Intensität der sich daran anschließenden Beeinträchtigungen ihrer Rechte und Freiheiten zusätzlich erhöhen. Die Verarbeitung von Neurodaten wird im europäischen Datenschutzrecht nicht ausdrücklich geregelt. Unklar ist, ob Neurodaten lediglich als personenbezogene Daten anzusehen sind, als sensible Daten einer in Art. 9 Abs. 1 DS-GVO genannten Kategorie oder als eine neue Kategorie nach Art. 9 Abs. 1 DS-GVO.

Am nächsten erscheinen Neurodaten den Gesundheitsdaten. Diese liefern Informationen über die körperliche oder geistige Gesundheit einer Person. Neurodaten vermögen solche Informationen indirekt auch zu vermitteln, so können bspw. verzögerte neuronale Reaktionsmuster auf Parkinson hindeuten. Allerdings finden neuronale Aktivitäten zwar im menschlichen Körper statt, sie knüpfen aber an den (Gesundheits-) Zustand des Menschen anders an. Sie vermitteln keine mit herkömmlichen Gesundheitsdaten vergleichbaren Informationen über körperliche oder kognitive Eigenschaften des Betroffenen, sondern treffen vielmehr Aussagen über mentale Prozesse, die bewusst oder unbewusst stattfinden (Lavazza, 2018: 3 f.). Inwiefern dieser spezifische Informationsgehalt von Neurodaten eine besondere Nähe zur Identität und Persönlichkeit des Menschen darstellt und ihnen im Vergleich zu anderen sensitiven Daten eine

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

besondere Qualität verleiht, wird fortlaufend diskutiert.[3] Neurodaten geben Aufschluss über das kognitive System der betroffenen Person. Unklar ist, inwieweit diese Erkenntnisse über den Ursprung des menschlichen Denkens einen Zugriff auf die geistige Blaupause einer Person eröffnen. Aufgrund ihres prädiktiven Potenzials könnten sie also eher mit genetischen Daten vergleichbar sein (Moos, 2011: 217 ff.), denn das Aktivitätsmuster von Neuronen bildet nicht nur einzelne Informationen ab, sondern Muster und Strukturen des Denkens, die eine Bedeutung für das Handeln der Person insgesamt haben können. Hinsichtlich des prädiktiven Potenzials unterscheiden sich Neurodaten allerdings in zwei Punkten wesentlich von genetischen Daten. Erstens kann das prädiktive Potenzial von Neurodaten zu einem deutlich höheren Grad nutzbar gemacht werden. Bei der Ergänzung menschlicher kognitiver Fähigkeiten durch BCI-Technologien können Daten in sehr enger zeitlicher Abfolge in einem ersten Schritt analysiert und in einem zweiten Schritt hirnstimulierend verändert werden. Zweitens sind Neurodaten aufgrund sogenannter kognitiver Verzerrungen, etwa wegen eines unsicheren Informationsgehalts (Hermstrüwer, 2016: 94 ff.) oder eines unsicheren Informationseffekts (ebd.: 113 ff.), stärker von informationellen Unsicherheiten geprägt als genetische Daten oder Gesundheitsdaten. Dies spricht ebenso für die Annahme einer neuen Kategorie von sensiblen Daten nach Art. 9 Abs. 1 DS-GVO.

Die Verarbeitung von Neurodaten kann in Gesundheitskontexten einen erheblichen Beitrag dazu leisten, dass Patienten einen Grad an Autonomie und Handlungsfreiheit erfahren dürfen, der ohne diese Verarbeitung nicht vorstellbar wäre. Mit dem Angebot der Technik geht die Verantwortung einher, nachteilige Folgen für die Personen abzuschätzen und ihnen vorzubeugen.

Hierzu gehört die mögliche Gefahr einer schleichenden Aushöhlung der Selbstbestimmung, insbesondere durch eine notwendige Einschränkung der Möglichkeiten und die kontextuelle Veränderung der Ausübung der Selbstbestimmung. Die Ergebnisse der Neurodatenverarbeitung können das künftige Verhalten der betroffenen Person intensiv beeinflussen. Zudem wird eine Positionierung des Betroffenen einer Gehirn-Computer-Schnittstelle zu den fortlaufend stattfindenden Informationsprozessen und ihren Ergebnissen insgesamt erschwert, wenn unklar ist, welche Teile der Wahrnehmung auf die eigene Gehirnaktivität zurückgehen und welche Teile die Folge einer hirnstimulierenden Verarbeitung durch einen Algorithmus sind (Kellmeyer, 2021: 91). Die Verarbeitung von Neurodaten könnte sich damit letztlich auf die Beziehung der Person zu sich selbst auswirken (Aufhebung der Ich-Autorität; Gertler, 2020).

3 Vgl. Rainey et al. (2020: 11 ff.) im Anwendungsbereich der DS-GVO.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Hieran knüpft zusätzlich die Frage an, wie dem Problem einer möglichen Diskriminierung durch die Verarbeitung von Neurodaten – ggfs. auch auf legislativer Ebene – begegnet werden kann (Ienca/Ignatiadis, 2020).

Informationelle Unsicherheiten könnten zusätzlich zu technischen Fehlern bei Geräten ursächlich werden für physische Verletzungen, indem etwa bei digital ansteuerbaren Prothesen (oder anderen Hilfsmitteln) aus robustem Material die falschen Steuerungsbefehle ankommen oder eine Fehlerkorrektur der Steuerung erst zeitlich verzögert erfolgt und dadurch der Körper des Patienten selbst oder Menschen in seiner Nähe zu Schaden kommen (Yuste et al., 2017: 159). Die vorgegebenen Einschränkungen verstärken möglicherweise die Risiken für die Selbstbestimmung sowie für eine vorurteilsfreie Entwicklung, Entfaltung und Ausübung von individuellen Anlagen (Kellmeyer, 2021: 91). Dies kann sich auch auf die Art und Weise der Kommunikation und Interaktion mit anderen Personen auswirken. Eine weitere Herausforderung besteht somit darin, dass der Betroffene nicht bloß Input bzw. Vorschläge anhand seiner eigenen bereits getroffenen Entscheidungen erhält, sondern der Algorithmus die verschiedenen Einflüsse und vielfältigen Eindrücke der realen Welt versucht nachzubilden.

16.2 Die Verarbeitung von Neurodaten

16.2.1 Rechtsgrundlage für die Verarbeitung

Vor diesem Hintergrund ist zu überlegen, wie den Aufklärungspflichten im Rahmen einer informierten Einwilligung angemessen Rechnung getragen werden kann. Um ein hinreichendes Verständnis von den angewendeten Technologien zu erlangen und den Betroffenen zu erlauben, die Tragweite der Einwilligung für die anvisierten Verarbeitungskontexte einschätzen zu können, sind umfassende Informationen erforderlich. An die Herausforderung eines erhöhten Kommunikations- und Erklärungsbedarfs schließen zwei Fragen an. Erstens, welche Form der Einwilligung die entsprechende Legitimationsgrundlage bietet, und zweitens, wie mit der Prädiktion und weiteren, neuen Informationen während des Verarbeitungsprozesses umzugehen ist.

Die Verarbeitung sensibler Daten erfordert eine ausdrückliche Einwilligung (Art. 9 Abs. 2 lit. a) DS-GVO). Diese Ausdrücklichkeit wird bei der Verarbeitung von Neurodaten grundsätzlich schwierig zu erreichen sein, denn die hierfür notwendigen Informationen werden bei Erhebung der Daten regelmäßig gerade noch nicht vorliegen und deshalb dem Datensubjekt nicht vermittelt werden können. Die Situation wird erschwert, wenn die Daten für wissenschaftliche Forschungszwecke weiterverarbeitet werden und die Ergebnisse der Analyse ihrerseits erst die weiteren Forschungszwecke

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der Daten vorgeben, gegebenenfalls mit einem gewissen zeitlichen Abstand. Im wissenschaftlichen Kontext wird sich die sogenannte breite Einwilligung[4] (Broad Consent) aus demselben Grund als Rechtfertigungsgrundlage für die Verarbeitung dieser Daten wenig eignen. Noch ist nicht abzusehen, wie sich dieses konzeptionelle Problem auf die Diskussion um Broad Consent auswirken wird. Die Datenschutzkonferenz der Aufsichtsbehörden schreibt vor, dass auch eine breite Einwilligung so spezifisch wie nur möglich sein muss.[5] Nach Art. 5 Abs. 1 lit. b) DS-GVO müssen personenbezogene Daten für festgelegte und eindeutige Zwecke erhoben werden und dürfen nicht in einer mit diesen Zwecken nicht zu vereinbarenden Weise weiterverarbeitet werden. Es gibt eine („widerlegbare"; Schantz/Wolff, 2017: 135) Vermutung, dass die Verarbeitung zu Forschungszwecken mit anderen Zwecken vereinbar ist (Erwgr. 50 DS-GVO). Die Geeignetheit von Broad Consent hingegen wird danach zu beurteilen sein, welche Zweckbestimmung und Zweckbindung genau zu verlangen ist. Des Weiteren ist zu beachten, dass unter „Forschung" auch die angewandte Forschung verstanden wird (siehe Erwgr. 159 DS-GVO). Sofern die neuen, sekundären Forschungszwecke also nicht de facto unvereinbar mit dem ursprünglichen Zweck sind, sollte die weitere Verarbeitung der Daten zu diesen Zwecken entsprechend erfolgen können.

Die mit der Pflicht des Verantwortlichen zur transparenten Aufklärung einhergehende Schwierigkeit hinsichtlich der Frage, ob trotz unzureichender Informationslage eine *ausdrückliche* Einwilligung erfolgen kann und damit eine taugliche Rechtsgrundlage für die Verarbeitung existiert, setzt sich in allen weiteren Verarbeitungsschritten fort; denn auch hier sind die Informationspflichten nach Art. 13 und 14 DS-GVO zu erfüllen. In der Regel wurden Daten, die weiterverarbeitet werden, ursprünglich direkt bei der betroffenen Person erhoben. Gemäß Art. 13 DS-GVO müssen diese Personen über die Sekundärverarbeitung informiert werden. Hier wurden auf der legislativen Ebene der DS-GVO weder der Unmöglichkeit noch der Verhältnismäßigkeit des Aufwands Rechnung getragen. Die Anforderungen an die Informationspflicht nach Art. 13 DS-GVO sind von den Informationen zu unterscheiden, die im Rahmen der Aufklärung vor einer Einwilligung gegeben werden, andernfalls wäre de facto die Einwilligung die einzige verfügbare Rechtsgrundlage. Demnach besteht die Möglichkeit, die Anforde-

4 Als breite Einwilligung bezeichnet man im Gegensatz zu einer informierten oder spezifischen Einwilligung eine Zustimmung, die nicht nur für einen genau definierten und zum Zeitpunkt der Zustimmung bereits bekannten Sachverhalt gilt, sondern unspezifisch auch für weitere, oft erst im späteren Verlauf einer Studie oder Anwendung erkennbare Nutzungsmöglichkeiten der Daten gültig ist.

5 Datenschutzkonferenz (3. April 2019). Beschluss der 97. Konferenz der unabhängigen Datenschutzaufsichtsbehörden des Bundes und der Länder zur Auslegung des Begriffs „bestimmte Bereiche wissenschaftlicher Forschung" im Erwägungsgrund 33 der DS-GVO.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

rungen von Art. 13 DS-GVO auch durch öffentliche Bekanntmachungen oder durch die Bereitstellung von Informationen auf Forschungswebseiten zu erfüllen, wobei die betroffenen Personen stets ausreichend informiert werden müssen, um ihre individuell-subjektiven Datenschutzrechte in Anspruch nehmen zu können.

Ob die Transparenz- und Informationspflichten, die während der Verarbeitung unabhängig von der Rechtsgrundlage oder der Weiterverarbeitung der Daten greifen, doch besser schrittweise und dynamisch zu erfüllen sind, bleibt ebenfalls zu beantworten. Ebenso bedarf es weiterer Überlegung, ob eine Lösung eher in neuen Einwilligungsformen zu suchen ist, etwa der dynamischen Einwilligung (Budin-Ljøsne et al., 2015: 4; Kaye et al., 2015),[6] oder die Verarbeitung von Neurodaten auf andere Rechtsgrundlagen zu stützen ist. Auch bei einer direkten Erhebung der Daten bei dem Betroffenen kann eine andere Rechtsgrundlage für die Verarbeitung transparenter und fairer sein. Zudem bleibt zu berücksichtigen, dass viele andere Rechtsgrundlagen des Art. 9 Abs. 2 DS-GVO bereits im Rahmen der Rechtfertigung die Beachtung von technischen und organisatorischen Maßnahmen vorschreiben. Zwar sind im Rahmen der Sicherheit der Daten nach Art. 25 und Art. 32 DS-GVO solche Maßnahmen unabhängig von der Rechtsgrundlage zu ergreifen. Wenn allerdings Datensicherheitsmaßnahmen als Ergebnis der Abwägung zwischen den Datenschutzinteressen der Betroffenen und den Verarbeitungsinteressen in die tatbestandliche Ausgestaltung der Rechtsgrundlage einbezogen werden, sind diese bereits Teil der Legitimation der Datenverarbeitung. Ihnen kommt dadurch eine herausgehobene Stellung zu. Eine solche Stellung ist angemessen, wenn der Betroffene in seinen rechtlichen Möglichkeiten, die Verarbeitung der Daten mitzubestimmen, eingeschränkt ist.

16.2.2 Datenschutzrechte der Betroffenen

Die individuellen Datenschutzrechte der Betroffenen gestalten das Grundrecht auf Datenschutz näher aus. Sie erlauben den Betroffenen ein Maß an Kontrolle in den verschiedenen Phasen der Datenverarbeitung. Grundlage für diese Kontrolle sind die umfassenden Informationspflichten, die in Art. 13 und 14 DS-GVO definiert sind.

Durch die speziellen Eigenschaften von Neurodaten und die Besonderheiten ihrer Verarbeitung (siehe 16.1) sind die Kontrollmöglichkeiten der Betroffenen eher eingeschränkt. Um die individuell-subjektiven Rechte des Kapitels III DS-GVO in Anspruch zu nehmen, sind nicht nur umfassende Informationen über die Verarbeitung notwen-

6 Die dynamische Einwilligung sieht eine kontinuierliche Information und jeweils erneute Einholung der Zustimmung für weitere, in der ursprünglichen Aufklärung noch nicht absehbare Datennutzungen vor.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

dig; zusätzlich ist zu gewährleisten, dass der Betroffene sich zu der Verarbeitung unmittelbar und bewusst verhalten kann. Dies ist bei vielen Verarbeitungsvorgängen von Neurodaten wegen ihrer unmittelbaren Verbindung zum kognitiven System des Betroffenen ohne zusätzliche Informationen nicht gegeben.

Ersichtlich ist die Einschränkung vor allem bei der Anwendung des Rechts auf Vergessenwerden, das das permanente Fortbestehen von Informationen über eine Person verhindern soll und damit der Möglichkeit einer freien Entfaltung der Persönlichkeit dient. Der Begriff des Vergessens schließt nicht notwendigerweise einen Dritten ein, sondern meint das Verschwinden der Information als solche (Molnár-Gábor, 2019: 98 ff.). Bezogen auf Neurodaten gewinnt das Recht auf das eigene Vergessen der Daten zunehmend an Bedeutung. Wegen der unmittelbaren Nähe dieser Daten zur betroffenen Person und ihrer Identität wird es zunehmend schwierig zu unterscheiden, welches Datum einerseits als Grundlage für Entscheidungsfindungen ohne Mitwirkung von BCI-Technologien diente und welches Datum andererseits in irgendeiner Form an die betroffene Person doch zurückgegeben und damit in die Struktur ihrer Entscheidungsfindung einbezogen wurde. Das eigene Vergessen ist notwendig, wenn sich die Informationsverarbeitung von der betroffenen Person löst und verselbstständigt, um dann wieder in ihre eigenen Entscheidungsprozesse eingespeist zu werden.

16.2.3 Anonymisierung

Anonymisierte Daten sind nicht personenbezogen und unterfallen damit nicht dem Anwendungsbereich der DS-GVO. Zunehmend setzt sich ein relatives Verständnis der Datenanonymität durch, wonach über die Klassifizierung der Daten als personenbezogen nur anhand des konkreten Datenverarbeitungsvorgangs und des Verantwortlichen entschieden werden kann.[7] Der Personenbezug entscheidet sich demnach nicht nach theoretischen Möglichkeiten einer Verknüpfung, sondern danach, ob nach den dem Verantwortlichen zur Verfügung stehenden Mitteln und dem Zusatzwissen, auf das er vernünftigerweise Zugriff hat, der Bezug tatsächlich hergestellt werden könnte. Der Schritt der Anonymisierung selbst ist weiterhin als Datenverarbeitung anzusehen (Art. 4 Nr. 2 DS-GVO) und muss auf eine Rechtsgrundlage, ggf. die ausdrückliche Einwilligung des Betroffenen, gestützt werden. Dies könnte sich bei Neurodaten als schwierig erweisen (siehe oben). Die Daten können pseudonymisiert werden, sodass zusätzliche Zuordnungsregeln herangezogen werden müssen, um die Datensätze mit der betroffenen Person zusammenzuführen. Solche Daten fallen in den Anwendungsbereich der

7 EuGH, C-582/14 – Breyer, Rn. 42 ff.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

DS-GVO gem. Art. 4 Nr. 5. Pseudonymisierte Daten, die bei einem anderen Verantwortlichen ankommen als dem, der die Verschlüsselung durchgeführt hat, können als anonyme Daten behandelt werden, wenn der neue für die Verarbeitung Verantwortliche nicht über rechtliche oder praktikable Mittel verfügt, das Pseudonym in die Identität der betroffenen Person umzukehren.

Das Cross-Referencing von Neurodaten mit anderen Daten ermöglicht ggf. die Aufhebung der Pseudonymisierung der Daten (Kellmeyer, 2021: 87). Wer letztendlich welchen Zugriff auf welche Daten mit welcher Technologie hat, ist womöglich die entscheidende Frage, die eine große praktische Bedeutung für die Anwendung des Datenschutzrechts bei der Verarbeitung von Neurodaten haben wird. Hervorzuheben ist dabei, dass der Schritt der Weitergabe oder Veröffentlichung von pseudonymisierten Daten durch den ursprünglichen Verarbeiter, der den Zuordnungsschlüssel hat, als eine Verarbeitung personenbezogener Daten zu klassifizieren ist. Dieser Verarbeitungsschritt muss den datenschutzrechtlichen Anforderungen ebenso genügen, insbesondere hat er in einer für die betroffene Person nachvollziehbaren Weise zu erfolgen (sog. Transparenzprinzip, Art. 5 Abs. 1 lit. a DS-GVO). Betroffene Personen können ihre Rechte nach der DS-GVO gegenüber dem ursprünglichen Verarbeiter weiterhin geltend machen. Womöglich muss der Verantwortliche, bevor Daten anonymisiert weitergegeben werden, eine Risikoeinschätzung (ähnlich der Datenschutz-Folgenabschätzung) durchführen, um zu erschließen, ob vernünftigerweise bestehende Optionen einer Identifizierung ausgeschlossen werden können.

Dies bedeutet gleichwohl, dass mit anonymisierten Daten nicht beliebig verfahren werden darf; dies gilt vor allem, wenn ihre Vernetzung sie besonders anfällig für die Aufhebung ihrer Anonymität in Bezug auf die betroffene Person macht. Besondere Aufmerksamkeit verdienen Sachverhalte, in denen Neurodaten zunächst nicht in den Anwendungsbereich des Datenschutzrechts fallen, deren De-Anonymisierung aber später durch weitere Verknüpfungen stattfinden könnte. Diese Herausforderung gilt allgemein, kommt aber wegen des hohen Individualisierungsgrads von Neurodaten („brain fingerprinting"; Kumar et al., 2018) – ähnlich wie bei genomischen Daten – stärker zum Tragen.

16.3 Datenschutz als Teil der Regelungslösung

Neurodaten werden nicht um ihrer selbst willen geschützt, sondern wegen ihrer umfassenden Aussagekraft über das kognitive System des Menschen. Mithilfe von Neurotechnik kann das kognitive System auf die Umwelt ausgedehnt werden („extended mind"; Blitz, 2010: 1049). Deshalb müssen die Grenzen des schutzwürdigen kognitiven Systems

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

definiert und der befugte Zugriff darauf bestimmt werden. Ein wesentliches Element des Zugriffs auf das kognitive System des Menschen erfolgt über die Verarbeitung von Neurodaten. Das Datenschutzrecht kann einen Eckpfeiler eines Schutzes darstellen.

Zu den datenschutzrechtlichen Lösungen, die zur Wahrung der relativen Anonymität beitragen, zählen Maßnahmen wie die lokale Speicherung von Daten, Übermittlungsverbote und die nicht zentralisierte, sondern verteilte (föderierte) Auswertung der Daten. Des Weiteren ist die Einführung spezifischer Einwilligungsregeln sowie das Etablieren von Transparenzpflichten entscheidend, um die Inanspruchnahme der Betroffenenrechte zu ermöglichen. Technische Entwicklungen für die Verarbeitung von Neurodaten, die über eingebettete Datenschutzeinstellungen verfügen, können ergänzend für die vereinfachte Einhaltung spezifischer Datenverarbeitungsvorschriften sorgen.

Die Dringlichkeit, das Thema Datenschutz kontextbezogen zu begreifen, wird am Beispiel von Neurodaten ersichtlich. Instrumente, die im Einklang mit geltenden datenschutzrechtlichen Regelungen stehen und sektorspezifische Bestimmungen definieren, können zu Verbindlichkeit und Akzeptanz beitragen. Die DS-GVO zeigt beispielhaft die Möglichkeit von Verhaltenskodizes auf (Art. 40). Solche Instrumente können von Akteuren, die einem bestimmten Datenverarbeitungsbereich zuzuordnen sind, etabliert oder unterstützt werden. Auf diese Weise wird durch die Einbindung der sektorspezifischen Kenntnis eine wertvolle Perspektive hinzugefügt und die Vornahme der Datenschutz-Folgenabschätzung in einem bestimmten Verarbeitungsbereich verbessert und vereinfacht. Dies ermöglicht den Betroffenen eine Beurteilung der Risiken und erleichtert den Nachweis über die Einhaltung der datenschutzrechtlichen Vorgaben.

Indem die kontextbezogenen Verarbeitungsregeln den Datenschutz stets in Relation zum typisierten Verarbeitungsvorgang definieren, können sie dazu beitragen, auch die Übergänge zwischen datenschutzrechtlich relevanten und irrelevanten Verarbeitungen für den Umgang mit Neurodaten zu definieren. Dies legt nahe, dass der datenschutzkonforme Umgang mit Daten, die von spezifischem Schutzbedarf sind, auch eine erhebliche organisatorische Aufgabe darstellt. Zielführend erscheint die Erstellung eines umfassenden Konzepts im Sinne einer Informations-Governance (siehe auch Winkler/Prainsack, Kap. 17).

Allgemein ist festzuhalten, dass sich im medizinischen Bereich das Einbeziehen von außerrechtlichen Normen in Form der Medizinethik erfolgreich etabliert hat und als interdisziplinäres Forum der Verständigung Anerkennung findet. Hierdurch kann über die rein rechtliche Situation *de lege lata* hinaus zu einer Regelungslösung beigetragen werden, die den Herausforderungen umfassend Rechnung trägt. Es ist wünschenswert, dass sich diese Entwicklung auf dem rechtlich und technologisch vergleichsweise jun-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

gen Gebiet der Neurodatenverarbeitung fortsetzt. Die aktuellen Weichenstellungen bereiten idealerweise einen Rahmen vor, in dem Gehirn-Computer-Schnittstellen durch ihr bedeutendes Potenzial die physischen Umstände von Personen verbessern und gleichzeitig ihre mentale und private Integrität erhalten.

16.4 Literaturverzeichnis

Blitz, M. J. (2010): Freedom of thought for the extended mind: cognitive enhancement and the constitution. In: Wisconsin Law Review 4.

Budin-Ljøsne, I. et al. (2017): Dynamic consent: a potential solution to some of the challenges of modern biomedical research. In: BMC Med Ethics 18(1): 4.

Chaudhary, U. et al. (2016): Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation. In: Nat Rev Neurol. 12(9): 513–525.

Chaudhary, U. et al. (2017): Erratum. In: Nat Rev Neurol. 13(3): 191.

Gertler, B. (2020): Self-Knowledge. In: Zalte, E. N. (Hrsg.): The Stanford Encyclopedia of Philosophy, 1.4. Unter: https://plato.stanford.edu/archives/spr2020/entries/self-knowledge [06.06.2021].

Hermstrüwer, Y. (2016): Informationelle Selbstgefährdung. Mohr Siebeck, Tübingen.

Ienca, M./Ignatiadis, K. (2020): Artificial intelligence in clinical neuroscience: Methodological and ethical challenges. In: AJOB Neurosci. 11(2): 77–87.

Kaye, J. et al. (2015): Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks. In: Eur J Hum Genet 23: 141–146.

Kellmeyer, P. (2021): Big brain data: On the responsible use of brain data from clinical and consumer-directed neurotechnological devices. In: Neuroethics 14: 83–98.

Kinney-Lang, E. et al. (2020): Designing a flexible tool for rapid implementation of brain-computer interfaces (BCI) in game development. In: Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.: 6078–6081.

Kumar, K. et al. (2018): Multi-modal brain fingerprinting: A manifold approximation-based framework. In: Neurolmage 183: 212–226.

Lavazza, A. (2018): Freedom of thought and mental integrity: The moral requirements for any neural prothesis. In: Front Neurosci. 12(82).

Leeb, R./Pérez-Marcos, D. (2020): Brain-computer interfaces and virtual reality for neurorehabilitation. In: Handb Clin Neurol. 168: 183–197.

Milekovic, T. et al. (2018): Stable long-term BCI-enabled communication in ALS and locked-in syndrome using LFP signals. In: J Neurophysiol. 120(1): 343–360.

Molnár-Gábor, F. (2019): Das Recht auf Nichtwissen – Fragen einer Verrechtlichung im Kontext von Big Data in der modernen Biomedizin. In: Duttge, G./Lenk, C. (Hrsg.): Das sogenannte Recht auf

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Nichtwissen: Normatives Fundament und anwendungspraktische Geltungskraft. Mentis, Paderborn: 83–117.

Moos, T. et al. (Hrsg.) (2011): Genetisches Wissen. Röhrig Universitätsverlag, St. Ingbert.

OECD (2020): Recommendation of the Council on Responsible Innovation in Neurotechnology, II. Unter: https://legalinstruments.oecd.org/en/instruments/OECD-LEGAL-0457 [06.06.2021].

Purtova, N. (2018): The law of everything. Broad concept of personal data and future of EU data protection law. In: Law, Innovation and Technology 10(1): 40–81.

Rainey, S. et al. (2020): Is the European Data Protection Regulation sufficient to deal with emerging data concerns relating to neurotechnology? In: Journal of Law and the Biosciences 7(1).

Schantz, P./Wolff, H. A. (2017): Das neue Datenschutzrecht. C. H. Beck, München.

Taylor, M. (2012): Genetic data and the law: A critical perspective on privacy protection. Cambridge University Press, Cambridge.

Wang, Y. et al. (2019): EEG-based brain-computer interfaces. In: Adv Exp Med Biol. 1101: 41–65.

Yuste, R. et al. (2017): Four ethical priorities for neurotechnologies and AI. In: Nature 551(7679): 159–163.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Eva C. Winkler und Barbara Prainsack

17. Big Data in der personalisierten Medizin – ethische Herausforderungen und Lösungsansätze

Dieses Kapitel beleuchtet die Voraussetzungen, die Chancen, beobachtbaren Entwicklungen und ethischen Herausforderungen einer Medizin, die als personalisierte Medizin, Systemmedizin oder Präzisionsmedizin bezeichnet wird und wesentlich auf der Idee basiert, alle gesundheitsrelevanten Daten einer Person so zu erfassen, dass Prävention, Diagnose und Therapie stärker auf die biologischen Eigenschaften der Erkrankung einer Person zugeschnitten werden können. Hierfür werden zunächst die zentralen Begriffe „Big Data" und „personalisierte Medizin", sowie ihre Verwendung und Begriffsgeschichte eingeführt (Abschnitt 17.1 und 17.2). Gerade weil einerseits Daten und Wissen aus beiden Handlungsfeldern – Forschung und Gesundheitsversorgung – für eine datenintensive und personalisierte Medizin systematisch zusammengeführt werden sollen und andererseits unterschiedliche Prinzipien in der ärztlichen Ethik und Forschungsethik handlungsleitend sind, stellen sich hier wichtige ethische Fragen (Abschnitt 17.3): Etwa nach dem Umgang mit Zufallsbefunden, nach der Verantwortung von Forscher*innen für den Schutz der Privatsphäre der Patient*innen oder die Möglichkeiten einer informierten Einwilligung.

Deutlich wird hierbei, dass, neben den individuellen Kontrollmöglichkeiten über Daten, die Anforderungen an eine transparente und rechenschaftspflichtige Daten-Governance, also der Lenkung und Aufsicht der Erhebung und Nutzung von Daten, immer wichtiger werden (Abschnitt 17.4). Diese wird zum einen im Rückgriff auf das Konzept einer solidarischen Datennutzung mit Blick auf notwendige Regeln der Daten-Governance ausgeführt (Abschnitt 17.4.1). Zum anderen wird im Abschnitt 17.4.2 gefragt, inwiefern es eine moralische Pflicht geben kann, seine klinischen Daten für die Forschung zur Verfügung zu stellen. Verschiedene Möglichkeiten, persönliche Daten für die Forschung freizugeben, werden in Abschnitt 17.4.3 vorgestellt – insbesondere am Beispiel der sogenannten „Datenspende". Zuletzt (Abschnitt 17.5) werden die Konzepte des Empowerments und der Partizipation, die im Zusammenhang mit datenintensiver

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Forschung immer häufiger diskutiert werden, kritisch in den Blick genommen. Statt einer inflationären Anwendung dieser Begriffe auf alle Praktiken, in denen Patient*innen aktiv etwas beitragen, legen wir dar, wie Formen von Patient*innenbeteiligung gefördert werden können, die den Handlungsraum der Menschen sinnvoll erweitern.

17.1 Was ist Big Data?

„Big Data" ist ein Begriff, der häufig in einem Atemzug mit personalisierter Medizin genannt wird. Allerdings bedeutet dieser Begriff in unterschiedlichen Disziplinen und Praxiskontexten durchaus Verschiedenes; eine allgemeingültige Definition von Big Data gibt es nicht. Grob gesprochen lassen sich folgende Zugänge unterscheiden (siehe auch BEK, 2019):

Ein wichtiger Ansatz sieht Big Data als *inkrementales Phänomen* (BEK, 2019: 23). Diese Definition geht davon aus, dass Big-Data-Praktiken nicht unbedingt prinzipiell anders als bisheriges Arbeiten mit größeren Datensätzen sind, sondern dass es sich um eine graduelle Veränderung in vielen Hinsichten handelt: nämlich, dass es sich um Datensätze handelt, die besonders groß sind (Volume), sehr schnell analysiert werden (Velocity) oder aus unterschiedlichen Quellen kommen bzw. unterschiedliche Formate haben (Variety). Zusätzlich zu diesen „drei V's" haben unterschiedliche Autor*innen noch andere Charakteristika vorgeschlagen, wie Wahrheitsgehalt/Qualität (Veracity), Wert (Value) oder Komplexität (Complexity) (eine Übersicht bieten z. B. Favaretto et al., 2020; Laney, 2011). Kitchin und McArdle (2016) kritisieren, dass viele der in diesem Kontext diskutierten Eigenschaften Herausforderungen bezeichnen, die sich im Kontext der Arbeit mit Big Data ergeben, die jedoch keine seinsbestimmenden Charakteristika von Big Data seien. Eng verbunden mit dem vorangegangenen Ansatz subsumieren andere Definitionen jene Datensätze unter Big Data, deren Speicherung und Verarbeitung mit vorhandenen Mitteln nicht bewerkstelligt werden kann. (Favaretto et al., 2020: 8/12; BEK, 2019: 23; Big Data als *computationales Problem*).

Wiederum andere Zugänge verstehen unter Big Data nicht nur Datensätze, sondern *neue methodologische Zugänge* – insbesondere jene, die „hypothesenfrei" in großen Datensätzen nach Korrelationen suchen (Cukier/Mayer-Schönberger, 2013). Damit unterscheiden sie sich von Zugängen, die die Datenanalyse mit einer bestehenden Arbeitshypothese oder einer konkreten Forschungsfrage beginnen (BEK, 2019: 24; El-Sayed/Prainsack, 2021). Wenn Korrelationen erkannt werden, dann kann in weiterführender Forschungsarbeit untersucht werden, welche Kausalzusammenhänge – wenn überhaupt – ihnen unterliegen; dies bedeutet, die Arbeitshypothese ergibt sich erst aus den Daten. Gerade in den letzten Jahren wird Big Data nicht nur als Datensätze großer

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Größe, Heterogenität und Komplexität verstanden, sondern auch als bestimmte Zielsetzung definiert: nämlich neue Assoziationen zu entdecken, die hypothesengenerierend sind (Hulsen et al., 2019).

Manche Ansätze gehen sogar so weit, nur jene Datensätze als Big Data zu bezeichnen, die einen Organismus oder ein Phänomen in seiner Gesamtheit abbilden (BEK, 2019: 24). „Digital twins"-Ansätze – also die Idee, dass man etwa Organe als Computersimulation abbildet, um dann Prozesse, wie etwa die Wirkung von Medikamenten, im digitalen Doppelgänger statt im lebenden Organismus zu simulieren – gehen in diese Richtung (siehe z. B. Bruynseels et al., 2018). Weil aber gleichzeitig immer mehr Aufmerksamkeit auf jene Aspekte gelenkt wird, die solche Ansätze eines technowissenschaftlichen Holismus (Vogt et al., 2016) – also eine Ganzheitlichkeit, die den Körper in einzelne Datenpunkte zerteilt und dann wieder zusammensetzt – notwendigerweise vermissen lassen, hat sich dieser Zugang zur Definition von Big Data nicht durchgesetzt.

Dafür werden derzeit Zugänge immer bedeutender, die das Phänomen Big Data noch weiter fassen, nämlich als technosoziale Praxis im Kontext digitaler Transformationsprozesse (*technosoziales Phänomen*; siehe BEK, 2019: 24). Hier meint Big Data also nicht bloß große Datensätze und die dazugehörigen materiellen Technologien, sondern auch die datenmäßige Erfassung immer weiterer Teile unserer Körper und unseres persönlichen und sozialen Lebens („Datafizierung") (Cukier/ Mayer-Schönberger, 2013; Simon/ Rieder, 2017).

17.2 Was hat Big Data mit personalisierter Medizin zu tun?

Wenn man Big Data nicht nur, in einem engen Sinn, als besonders große Datensätze versteht, sondern als eine immer weiter voranschreitende Erfassung von Daten und Informationen über unterschiedliche Aspekte biologischer Prozesse im Individuum, Lebensstile und der Einflussfaktoren unserer nichtmenschlichen Umwelt, dann ist personalisierte Medizin ohne Big Data nicht denkbar. Die Idee, Prävention, Diagnose und Therapie stärker auf die individuellen biologischen Eigenschaften von Patient*innen zuzuschneiden, benötigt als Vorbedingung, dass es die Information über diese individuellen Eigenschaften überhaupt gibt. Dazu ist es nicht nur notwendig, Daten, die im Gesundheitswesen routinemäßig generiert werden, auszuwerten, sondern auch Informationen über den Lebensstil, oder epidemiologische und Umweltdaten (Prainsack, 2017a). Ein Bericht der U.S. National Academies of Sciences aus dem Jahr 2011 (NAS) formulierte erstmals, was später zu einer paradigmatischen Vision der personalisierten und Präzisionsmedizin wurde. Der Bericht schlug vor, traditionelle, symptombasierte Krankheitsklassifikationen durch eine neue Klassifikation zu ersetzen, die auf daten-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

intensiven Charakterisierungen individueller Patient*innen in unterschiedlichen Phasen der Krankheit basiert. Der Bericht verwendet die Analogie von „Google Maps“: so wie die Funktion Google Maps, die aus unterschiedlichen Schichten von Datenarten besteht, die übereinander gelegt eine Karte ergeben, die sich zur Navigation eignet und auch eine zeitliche Dimension miterfasst, sollten in dieser Vision auch „Karten“ menschlicher Gesundheitsdaten aussehen. Die Vision des Berichts ist, dass diese Karten sowohl den Bedürfnissen medizinischer Praxis als auch der Forschung dienen könnten (NAS, 2011: 17).

In einem solchen System patientenzentrierter Daten mögen molekulare Daten in manchen Kontexten noch die erste Geige spielen, aber sie ist eindeutig Teil eines größeren Orchesters.

In den späten 1990er- und frühen 2000er-Jahren bestand das Versprechen der personalisierten Medizin darin, die medikamentösen Behandlungen auf die individuellen genetischen Merkmale der Patient*innen abzustimmen.

17.2.1 Frühe Kritik und heutiger Stand der personalisierten Medizin

Die Begriffe „personalisierte“ oder „individualisierte“ Medizin haben eine breite Kritik erfahren. Kritisiert wurde etwa, dass „personalisiert“ eine personen- und patientenzentrierte Behandlung suggeriere, es aber vielmehr um eine an Biomarkern ausgerichtete Behandlung ginge. Biomarker sind dabei beispielsweise Blutwerte oder andere biologisch messbare Parameter. Auch handele es sich um eine Gruppeneinteilung nach Biomarkern und eben nicht um eine „individualisierte“ Therapie im Sinne einer maßgeschneiderten Behandlung, die nur für ein Individuum hergestellt wird. In Reaktion auf die breite Kritik, die die Bezeichnung „personalisierte Medizin“ erfahren hat, wählte der US-amerikanische Nationale Forschungsrat (National Research Council) den Ausdruck „Präzisionsmedizin“ bewusst als Korrektur – oder Klarstellungsbegriff.

Mittlerweile ist beispielsweise in der Krebsmedizin die molekulare Analyse der Tumorzellen Voraussetzung für die Wahl der besten Behandlungsstrategie (siehe Fehse, Kap. 6). Die Behandlung von Patient*innen mit Lungenkrebs ist ein paradigmatisches Beispiel für die Veränderung durch die Präzisionsmedizin. Hat man vor 20 Jahren bei Lungenkrebs noch alle Patient*innen mit Chemotherapie behandelt und nur zwei verschiedene Untertypen unterschieden, so ermöglicht die Kenntnis des molekularen Profils der Tumorzellen bei vielen Patient*innen heute eine gezielte, Biomarker-adaptierte Behandlung. Nimmt man die drei häufigsten Treibermutationen zusammen, können heute etwa ein Drittel der Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Medikamenten behandelt werden, die in den spezifischen Stoffwechselweg eingreifen,

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der bei ihrem Tumor das Wachstum bestimmt. Für diesen Teil der Patient*innen bedeutet die Präzisionsmedizin einen deutlichen Zugewinn an Lebenszeit und Lebensqualität.

Für die Ärzt*innen bedeutet dies zunächst einmal einen enormen Wissensgewinn und eine Diversifizierung der Therapie in Abhängigkeit von der molekularen Charakterisierung der Tumorzellen – den es zunächst einmal zu meistern gilt und der sich auch in beinahe allen unterschiedlichen Krebsarten rasant erweitert. Auch wenn diese Medikamente nicht „maßgeschneidert" werden für jede/n einzelne/n Patient*in, richten sich die Therapiesequenzen zunehmend nach dem biologischen Tumorgeschehen; wenn beispielsweise in einem zweiten oder dritten Schritt bereits Medikamente gegen spezifische Resistenzmutationen eingesetzt werden, sodass die jeweilige Therapieabfolge immer stärker individualisiert wird. Eine tatsächlich maßgeschneiderte Therapie wurde 2017 mit der Car-T-Zell-Behandlung für Kinder und Jugendliche mit schweren Blutkrebserkrankungen zugelassen: Die Therapie ist auf jede/n Patient*in individuell zugeschnitten und besteht aus einem lebenden Arzneimittel aus patientenindividuellen Zellen, die dem Immunsystem des/der Patient*in beibringen, spezifisch gegen die eigenen Krebszellen vorzugehen (siehe Fehse, Kap. 6). Die Vision einer individualisierten Medizin ist für diese Patient*innengruppe realisiert. Für viele andere Erkrankungen ist der Weg dahin noch weit.

17.2.2 Zukunft der datenintensiven Medizin – Systemmedizin und Präzisionsmedizin

Eine der wichtigen Lehren aus dem Humangenomprojekt in den frühen 2000er-Jahren war es, dass die menschlichen Genome weitaus komplexer und variabler sind, als Wissenschaftler*innen angenommen hatten, und dass die DNA-Sequenz allein nur sehr wenig bestimmt (siehe Rheinberger/Müller-Wille, Kap. 11). Dies ist einer der Gründe dafür, dass sich die personalisierte Medizin auf andere Datentypen wie etwa die Proteine, die produziert werden, Daten zum Stoffwechsel oder auch zu gesundheitsrelevantem Verhalten und umfassendere Überwachungsmethoden ausgedehnt hat. Die Vision ist weiterhin die einer Medizin, die alle relevanten Daten eines/einer Patient*in und das für ihre/seine Situation relevante Wissen aus Forschung und Routineversorgung in der Diagnose sowie in Therapie- und Präventionsentscheidungen in Erwägung zieht. Dieser Zugang wird aufgrund seiner Grundlagen in der Systembiologie manchmal auch mit dem Begriff „Systemmedizin" beschrieben. Die Systemmedizin ist eine Medizin, die zielgerichtete Präventions- und Therapiemaßnahmen ermöglicht durch die bioinformatische Verarbeitung und Modellierung großer Datenmengen aus verschiedenen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Quellen (z. B. klinische, epidemiologische oder eben die oben beschriebenen molekularen und genetischen Daten) (Schleidgen et al., 2017).

Relevant hierfür können alle Informationen werden, die Einflussfaktoren auf Gesundheit oder Krankheit sind. Die Zukunft liegt für Befürworter*innen einer solchen umfassenden, datengetriebenen Medizin – ob sie nun personalisierte oder „Präzisions-", oder Systemmedizin genannt wird – in der Verwendung verschiedener Datensätze aus klinischen, persönlichen, öffentlichen und kommerziellen Bereichen, einschließlich Informationen zum Lebensstil, Daten aus öffentlichen Archiven, von tragbaren Sensoren und Postings in sozialen Medien. Dennis Ausiello und Scott Lipnick argumentieren etwa, es sei entscheidend, auch Daten und Informationen darüber zu haben, was zwischen den Arztbesuchen passiert – also auch über Phasen, in denen Menschen keine akuten gesundheitlichen Probleme haben (Ausiello/Lipnick, 2014 und 2015). Die nächste große Herausforderung in der Medizin bestehe darin, „Wohlbefinden und Krankheit auf eine kontinuierliche Art und Weise zu quantifizieren, während unsere Patienten ihr tägliches Leben führen" (Ausiello/Lipnick, 2015).[1] Mobiltelefone, tragbare Sensoren und andere Messgeräte sollten verwendet werden, um „die Erfassung von Messungen für den Einzelnen unauffälliger zu machen" (Ausiello/Lipnick, 2014). Ein weiterer Vorteil, den diese Autoren im Ansatz der „kontinuierlichen Gesundheit" („continuous health") sehen, ist, dass Daten von solchen Geräten direkt an medizinische Teams und Pflegekräfte gesendet werden können, um die Datenerfassung „vollständiger" zu machen. Das Ziel ist es dabei, longitudinale Datensätze zu erstellen, die eine Reihe von relevanten Parametern über die Patient*innen während ihres gesamten Lebensverlaufs charakterisieren. Auf diese Weise werden Patient*innen zu ihren eigenen „Kontrollgruppen" (Prainsack, 2017a).

17.3 Ethische Herausforderungen an der Schnittstelle von Forschung und Krankenversorgung

In der Medizin zeichnen sich mehrere vielversprechende Anwendungsfelder von Big Data in Forschung und Versorgung ab, gerade auch an der Schnittstelle zwischen den Bereichen der schnellen Translation von Wissen aus der Forschung in die Versorgung. Der Erfolg der Forschung in der Präzisionsmedizin beruht beispielsweise weitgehend auf der Integration von Forschungsdaten und realen Patient*innendaten. In der Krankenversorgung könnten – wenn die rechtlichen Voraussetzungen dafür geschaffen werden – sogenannte lernende Gesundheitssysteme Daten etwa zum Keimspektrum,

1 Übersetzungen ins Deutsche stammen, wenn nicht anders angegeben, von den Autorinnen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

zu Infektionserregern und Antibiotikaresistenzen in einem Krankenhaus, einer Stadt oder einer Region in Echtzeit monitorieren und diese Information für Hygienemaßnahmen und die Antibiotikawahl zur Verfügung stellen; Krankenkassen könnten über den Abgleich von Abrechnungsdaten Rückmeldung an die Hausärzt*innen oder die Patient*innen zu wichtigen Medikamenteninteraktionen geben, wenn das in Zukunft gesetzlich erlaubt wird; die Verträglichkeit und Wirksamkeit neu zugelassener Medikamente könnte nach Markteinführung eines Medikaments leichter überwacht werden.

Gerade wegen des erwünschten schnellen Austauschs von Wissen und Information an der Schnittstelle zwischen Forschung und klinischer Versorgung stellen sich relevante und spezifische ethische Fragen im Themenbereich Big Data und personalisierte Medizin. Grund hierfür sind vor allem die unterschiedlichen ethischen Prinzipien, die in der Welt der Forschung und in der ärztlichen Ethik handlungsleitend sind. Während sich Ärzt*innen beispielsweise verpflichtet haben, die Daten ihrer Patient*innen vertraulich zu behandeln und nicht weiterzugeben, wird von Forscher*innen erwartet, ihre Daten im Geiste der „offenen Wissenschaft" („open science") weiterzugeben – auch damit die Forschungsgemeinschaft die Ergebnisse validiert und der Erkenntnisprozess auf der Grundlage neuer Daten optimiert werden kann (siehe Molnár-Gábor/Merk, Kap. 16). Ärzt*innen unterliegen zudem den Prinzipien guter klinischer Praxis und dem Stand der ärztlichen Heilkunst, während Forscher*innen ausschließlich den Prinzipien guter wissenschaftlicher Praxis verpflichtet sind. Bisher sind letztere weder für die Therapiewahl für einzelne Patient*innen noch für die Meldung von Ergebnissen aus der Forschungsdatenanalyse verantwortlich. Das Ziel der Forschung ist schließlich, verallgemeinerbares Wissen zu generieren, nicht der unmittelbare individuelle Nutzen für die Gesundheit individueller Patient*innen. International wird derzeit intensiv diskutiert, wie die ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen und die Infrastrukturen in Kliniken und Forschungsinstituten in einer Weise gestaltet werden können, die die Prinzipien dieser beiden Welten in Einklang bringt oder gut begründet gegeneinander abwägt.

Im Folgenden werden wichtige ethische Fragen, die in Deutschland und international diskutiert werden, aufgegriffen: der Umgang mit gesundheitsrelevanten Zusatzinformationen aus dem Forschungskontext, neue Verantwortung für Forscher*innen, Datennutzer*innen und deren Institutionen und die berechtigten moralischen Interessen und Rechte der Patient*innen mit Blick auf die Nutzung ihrer Daten und ihre Möglichkeiten, diese mitzubestimmen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

17.3.1 Umgang mit gesundheitsrelevanten Zusatzinformationen aus dem Forschungskontext

Eine intensive ethische Debatte wurde in den letzten Jahren über den richtigen Umgang mit gesundheitsrelevanten Zusatzinformationen geführt, die im Rahmen des Forschungskontextes auftauchen. Dabei wurde insbesondere auch das Thema „zufälliger" Befunde analysiert. Ein zufälliger Befund ist „ein Befund in Bezug auf einen einzelnen Forschungsteilnehmer, der potenzielle gesundheitliche oder reproduktive Bedeutung hat und im Verlauf der Forschung entdeckt wird, aber über die Ziele der Studie hinausgeht" (Wolf et al., 2008). Zufällige Befunde können sich beispielsweise ergeben, wenn Forscher*innen bei der Untersuchung des gesamten Genoms einer Tumorzelle und dem Abgleich mit dem Erbgut gesunder Zellen derselben Person auf genetische Veränderungen stoßen, die auf Risiken für andere Krankheiten als Krebs hinweisen. Die Antizipation von zufälligen Befunden, die im Forschungsumfeld entstehen, wirft eine Reihe ethischer und rechtlicher Fragen auf: hinsichtlich der Gültigkeit und des informativen Werts solcher Befunde, der potenziellen Verantwortung der Forscher*innen, solche Befunde an die behandelnden Ärzt*innen oder an Patient*innen zu kommunizieren und die Patienten*innen im Rahmen des Aufklärungs- und Einwilligungsprozesses darauf vorzubereiten sowie hinsichtlich unterschiedlicher Möglichkeiten, solche Informationen an die jeweiligen Forschungsteilnehmende zurückzumelden, wenn dies von ihnen gewünscht wird (Wolf, 2013; Zawati/Knoppers, 2012).

Während der Umgang mit Zufallsbefunden in der klinischen Welt klar durch die Nachverfolgungs- und Mitteilungspflicht geregelt ist (EURAT, 2015; zu Zufallsbefunden in der Gendiagnostik siehe Mundlos, Kap. 4), gab es für den Forschungsbereich keine derartigen Richtlinien. Dies ist nicht überraschend, da das Ziel der Forschung darin besteht, verallgemeinerbares Wissen zu erlangen und nicht, unmittelbar die Versorgung der Patient*innen zu verbessern. Gegner*innen einer Rückmeldung solcher Zusatzinformationen argumentieren mit dieser wichtigen Unterscheidung zwischen Forschung und klinischer Versorgung – nämlich, dass das Handeln von Forscher*innen sich weder am besten Interesse einzelner Patienten*innen zu orientieren habe, noch die Mittel zur Validierung von Befunden zur Verfügung stünden, die in nicht klinisch zertifizierten Forschungslabors gewonnen wurden. Zudem hätten viele Forscher*innen im Gegensatz zu Ärzt*innen nicht das nötige Wissen, das eine Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse ermöglichen würde (Clayton/McGuire, 2012; Ossorio, 2012). Mit dem zunehmenden Einsatz der Genomsequenzierung in patient*innennahen klinischen Studien scheint sich jedoch ein Konsens abzuzeichnen, dass zumindest für direkt handlungsrelevante Ergebnisse die Möglichkeit der Rückmeldung angeboten werden sollte (Bredenoord et al., 2011; EURAT, 2015; Thorogood et al., 2019). Für eine

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Rückmeldepflicht sprechen Fürsorgeüberlegungen, aber auch Reziprozitätsargumente in dem Sinne, dass Forschungsteilnehmenden als Gegenleistung dafür, dass sie ihre Daten für die Wissenschaft zur Verfügung stellen, gesundheitsrelevante Zusatzinformationen nicht vorenthalten werden sollten.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass sich zufällige Befunde in der Klinik von genetischen Informationen aus dem Forschungskontext unterscheiden, da letztere eine diagnostische Validierung erfordern, eher auf ein Krankheitsrisiko als auf das Vorhandensein einer Krankheit hinweisen (siehe Mundlos, Kap. 4) und selten sind, da Forscher*innen nicht regelmäßig über genetische Diagnosen stolpern. Daher ist es wichtig, die Umstände zu definieren, die die Rückmeldung von Ergebnissen aus der Forschungswelt zum gesundheitlichen Nutzen einzelner Patient*innen erfordern.

Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik empfiehlt die Rückmeldung von Ergebnissen nur dann, wenn sie analytisch validiert und gesundheitsrelevant sind. Welche Befunde der/die Patient*in erfahren möchte, muss mit ihnen daher schon bei der Aufklärung zur Studienteilnahme besprochen werden. Aufgrund der Vielfältigkeit der Befunde mit sehr unterschiedlicher Relevanz für die jeweiligen Patient*innen und ihre Angehörigen kann eine Vorab-Aufklärung nur beispielhaft anhand bestimmter Krankheitskategorien erfolgen. In der Aufklärung sollte der oder die Patient*in grundsätzlich der Rückmeldung von Zusatzbefunden zustimmen oder widersprechen können.

Auch die interdisziplinäre EURAT-Gruppe zu „ethischen und rechtlichen Aspekten der Totalgenomsequenzierung", in der Wissenschaftler*innen aus den Lebens-, Sozial- und Normwissenschaften an normativ fundierten Empfehlungen für die Handlungspraxis arbeiten, hat zum Thema Rückmeldung von Zusatzbefunden eine Stellungnahme veröffentlicht. Die EURAT-Gruppe schlägt ein abgestuftes Konzept vor. Dieses unterscheidet zwischen der Rückmeldung von therapie- oder vorsorgerelevanten Befunden und solchen, die Wissen enthalten, das zwar keine Therapiemöglichkeiten eröffnet, aber vielleicht für die Lebensplanung wichtig ist. Patient*innen werden gebeten, hierzu ihre Wünsche in einem Statement im Rahmen der Aufklärung zu Forschungsstudien mit Genomsequenzierung zu hinterlegen. Wenn dann im Forschungskontext ein potenziell gesundheitsrelevantes Ergebnis auffällt, soll dieses an die behandlungsführenden Ärzt*innen gemeldet werden, die, je nach Einschätzung der Relevanz und im Abgleich mit dem Patient*innenwunsch, eine Validierung und Rückmeldung veranlassen (EURAT, 2015).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

17.3.2 Privatsphäre und Schutz vor Diskriminierung – Welche Verantwortung tragen Forscher*innen und deren Institutionen?

Obwohl Daten für Forschungszwecke ganz überwiegend verschlüsselt weitergegeben werden, können Daten, gerade wenn sie mit anderen Daten abgeglichen werden, doch Rückschlüsse auf die Person, von der sie stammen, zulassen.

Traditionell galten bestimmte Arten von Daten – wie Informationen über Gesundheit, sexuelle Orientierung, ethnische Identität oder Gewerkschaftszugehörigkeit – als besonders gefährlich, wenn sie in die falschen Hände gerieten. Solche Daten werden als sensible Daten bezeichnet, und viele Datenschutzregelungen sehen besondere Schutzmaßnahmen für sie vor. Heutzutage kann nahezu jeder Datensatz – wenn er mit einer ausreichenden Art und Menge anderer Datensätze verknüpft wird – nicht nur zur Identifizierung der Person führen, von der er stammt, sondern auch dazu verwendet werden, Rückschlüsse auf bestimmte Personengruppen zu ziehen. Scheinbar harmlose Informationen über eine Person, wie z. B., ob sie Sportartikel online kauft oder nicht, oder ob sie eine Festnetztelefonnummer hat oder nicht, könnten zu einer Diskriminierung dieser Person führen, wenn sich in anderen Studien oder Datensätzen herausgestellt hat, dass diese Merkmale mit vermeintlich riskantem, ungesundem oder anderweitig kostspieligem Verhalten korrelieren (Dixon/Gellman, 2014).

Genomdaten zählt man zu den besonders sensiblen Daten (siehe Alex/Winkler, Kap. 13). Sie sind ab einer bestimmten Menge spezifisch und damit eine eindeutige Kennung eines Individuums. Zudem können sie Rückschlüsse auf familiäre Beziehungen und Erbkrankheiten zulassen. Informatiker*innen haben gezeigt, dass es mehrere Möglichkeiten gibt, wie ein/e technisch versierte/r Hacker*in die Identität von Teilnehmenden an genetischen Datenbanken aufdecken kann – indem er oder sie Genomdaten beispielsweise mit öffentlich verfügbaren Genealogie-Datenbanken vergleicht (Gymrek et al., 2013; Erlich/Narayanan, 2014). Während mehrere empirische Studien eine positive Einstellung von Personen zur Genomforschung und deren Wert zeigen, waren Bedrohungen der Privatsphäre die wichtigsten Bedenken, auch wenn sie die Bereitschaft zur Teilnahme nicht immer negativ beeinflussen (Pullman et al., 2012; Husedzinovic et al., 2015). In einer Studie über die Ansichten von Krebspatient*innen zu Datenschutzrisiken im Zusammenhang mit der Genomforschung äußerten die Patient*innen im Allgemeinen ihr Vertrauen in Forschungseinrichtungen und einzelne Forscher*innen, äußerten jedoch Erwartungen hinsichtlich institutioneller Schutzmaßnahmen auf der Ebene der Governance – d. h. Führung und Aufsicht (Schleidgen et al., 2019). Sie betreffen technische Schutzmaßnahmen und Governance, Transparenz und Kommunikationsstrategien. Erstens können Re-Identifzierungsrisiken durch technische Maßnahmen wie Zugangskontrollen, differenzierte Datenschutzlösungen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

und kryptografische Techniken verringert werden (Erlich/Narayanan, 2014). Zweitens können ethische Normen und gesetzliche Verbote das Risiko eines Missbrauchs genetischer Daten unabhängig von der theoretischen Möglichkeit zur Re-Identifizierung verringern – z. B. ist im Vereinigten Königreich die wissentliche oder unberechtigte Re-identifizierung einer Person anhand verschlüsselter Daten eine Straftat. Die zuvor erwähnte EURAT-Grundsatzerklärung enthält einen Verhaltenskodex für das wissenschaftliche Personal, das mit Sequenzierungsdaten umgeht, einen Datenschutzrahmen und eine offene Kommunikation über die Risiken für eine Re-Identifizierung in den Aufklärungsdokumenten (EURAT, 2015). In ähnlicher Weise hat eine große Plattform für den weltweiten Datenaustausch zur Genomforschung GA4GH einen Rahmen für einen verantwortungsvollen Datenaustausch mit Leitprinzipien (Knoppers, 2014) und konkreten Instrumenten für die Umsetzung entwickelt. Dies ist die dritte Strategie – nämlich transparent über Risiken der Re-Identifizierung aufzuklären. Die Datenlage, inwieweit es tatsächlich zu einer ungerechtfertigten Benachteiligung von Menschen aufgrund genetischer Informationen kommt, ist noch sehr dünn. In einer systematischen Literaturanalyse von 33 Studien zum Thema genetische Diskriminierung mit einem besonderen Fokus auf Lebensversicherungen kam eine Mehrheit der Studien (58 %) zu dem Schluss, dass genetische Diskriminierung im Zusammenhang mit Lebensversicherungen ein vernachlässigbares Thema ist, das die bisherige erhebliche gesellschaftliche Debatte und politische Besorgnis nicht rechtfertigt. 42 % kamen hingegen zu dem Schluss, dass genetische Diskriminierung den Zugang zu Lebensversicherungen erschwert. Die Literaturanalyse zeigte jedoch vor allem relevante Lücken in der Datenlage, denn die Mehrheit der Studien konzentrierte sich auf einzelne gut beschriebene genetische Erkrankungen. Forschung zu genetischer Diskriminierung in den Bereichen personalisierte Medizin, Pharmakogenomik oder Infektionskrankheiten fehlt hingegen vollständig. Das macht es besonders schwierig, aus den Ergebnissen des systematischen Literaturvergleichs eine allgemeine, belastbare Schlussfolgerung zur genetischen Diskriminierung zu ziehen, die auf die gesamte Forschung oder den klinisch-genetischen Kontext anwendbar ist (Joly et al., 2013). Diese Lücke zu schließen, wäre wünschenswert, um ausgewogen über Nutzen und Risiken informieren zu können.

17.3.3 Informierte Zustimmung und Governance: zwei Säulen vertrauenswürdiger Datennutzung

Entsprechend der ursprünglichen Vision, alle relevanten Informationen für die Steuerung der Behandlung und Prävention von Erkrankungen zu sammeln, beruhen Prä-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

zisionsmedizinprogramme auf der Erfassung, Weitergabe und Integration von Daten aus großen und diversen Datensätzen wie Biomarker- und Omics-Daten sowie der klinischen Verlaufsdokumentation in elektronischen Gesundheitsakten und Lebensstil-Daten. Das Sammeln von Patient*innendaten für zukünftige Forschungsprojekte mit noch nicht festgelegten Zielen stellt den anerkannten ethischen Standard der spezifischen und informierten Zustimmung in Frage, der genaue Informationen über die Ziele, Methoden, Vorteile und Risiken einer Studie fordert. Die World Medical Association hat auch aus diesem Grund in ihrer Überarbeitung der Deklaration von Helsinki im Jahr 2013 die Bestimmungen zur Forschung mit personenbeziehbaren Daten verändert. Die Deklaration fordert weiterhin eine Einverständniserklärung zur Sammlung, Lagerung und Wiederverwendung von personenbeziehbaren Daten, erwähnt jedoch nicht die Notwendigkeit spezifischer Informationen in Bezug auf künftige Studien (WMA, 2013). Ebenso erkannte CIOMS/WHO eine breite Zustimmung („broad consent"), also eine Zustimmung, die nicht eng auf eine genau bezeichnete Studie, sondern breit für mehrere mögliche Nutzungen aufklärt, als angemessen für solche Studien an (Knoppers/Thorogood, 2017). Eine breite Zustimmung ist zu einer umsetzbaren Lösung geworden, um die Teilnehmer*innen generell über den Umfang der Forschungsprojekte zu informieren, die von ihren Daten gespeist werden, sowie über die Forschungspartner und Länder, die künftig am Datenaustausch beteiligt sind. Eine breite Zustimmung verlagert jedoch die Verantwortung für die Kontrolle und Überwachung der Gültigkeit dieser Zustimmung auf die Forschungseinrichtung, Forschungsethikkommissionen, Datenzugriffskomitees und die Forscher*innen selbst, da sie als Treuhänder*innen für die Interessen der Patienten*innen fungieren müssen. Die Erfüllung dieser Treuhandpflicht kann auf lokaler oder nationaler Ebene funktionieren, wird jedoch für den globalen Datenaustausch ein ehrgeiziges Unterfangen. Daher sind globale Standards für den Datenaustausch und Richtlinien zur Überwachung notwendig, und es gibt Plattformen wie GA4GH, die daran arbeiten.

17.4 Ethische Begründungen für die und Anforderungen an die Governance der Datennutzung und deren Umsetzung

Dass digitale Daten in vielen Kontexten leichter erhoben, integriert und analysiert werden können als Daten im Papierzeitalter, bringt vielfältige Chancen für neue und wichtige Erkenntnisse, aber auch neue Risiken für Menschen mit sich – wie beispielsweise das bereits angesprochene Problem der Re-Identifizierbarkeit. Zugleich besteht ein zunehmendes Machtgefälle zwischen den Bürger*innen, von denen die Daten stammen, und denen, die sie nutzen. Zu den letzteren gehören nicht nur Krankenhäuser und

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

öffentliche Forschungsinstitute, sondern zunehmend auch profitorientierte private Unternehmen (Sharon, 2016; Prainsack, 2020). Vor diesem Hintergrund ist gute Daten-Governance wichtiger und dringlicher denn je. Der Deutsche Ethikrat unterstreicht in diesem Zusammenhang die Bedeutung des Konzepts der Datensouveränität, das kein genau bestimmter Rechtsbegriff ist, sondern eine Fülle von Ansätzen und Instrumenten beschreibt, die eine „den Chancen und Risiken von Big Data angemessene, verantwortliche, informationelle Freiheitsgestaltung" gewährleisten (DER, 2017: 252; Kirschsieper, 2016; Hummel et al., 2021). Formen der Ausgestaltung von Datensouveränität auf der Ebene von Praxis und Technologie sind z. B. dynamische Einwilligungsmodelle („dynamic consent"; Kaye et al., 2015), bei denen Studienteilnehmende für jede Studie erneut angefragt werden oder elektronisch mitbestimmen, ob überhaupt und wann sie gefragt werden (Dove et al., 2012).

Bisher bestand die wichtigste Reaktion auf die Herausforderung des Datenschutzes im Zeitalter der digitalen Forschung und Praxis darin, der und dem Einzelnen mehr Kontrolle darüber zu geben, wie ihre oder seine Daten verwendet werden. In der deutschen Rechtsprechung ist dieses informationelle Selbstbestimmungsrecht schon seit dem sogenannten Volkszählungsurteil von 1983 als Grundrecht anerkannt. Grundlage für das Bundesverfassungsgerichtsurteil damals war das Allgemeine Persönlichkeitsrecht, also Art. 2 Abs. 1 GG in Verbindung mit Art. 1 Abs. 1 GG (unter C II 1. des Urteils; Rn. 152).

Auf europäischer Ebene ist die Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) der Europäischen Union das wichtigste Regelwerk, das Betroffenenrechte in der Datennutzung schützt. Insbesondere klinische Daten werden im Rahmen der DSGVO als besonders sensitiv eingestuft. Sie fordert daher einerseits ein hohes Schutzniveau für sensible Daten, sieht aber im Gegenzug zahlreiche Regelungen zur Privilegierung der Datenverarbeitung zu Forschungszwecken. Voraussetzung für diese privilegierte Nutzung sind geeignete Garantien, die die Betroffenenrechte schützen – wie beispielsweise Zustimmungs- oder Widerspruchslösungen (Art. 9 Abs. 2 lit. j, 89 DSGVO, siehe auch: Spitz et al., 2021). Die DSGVO sieht eine Forschungsprivilegierung insbesondere durch die Öffnungsklausel für nationale Rechtsgrundlagen der Forschungsdatenverarbeitung vor, die von den EU-Mitgliedsstaaten genutzt werden können. Bislang wurde in Deutschland diese Öffnungsklausel durch die Forschungsklausel des § 27 Abs. 1 BDSG (Bundesdatenschutzgesetz) eher restriktiv konkretisiert, da beispielsweise für eine Datenverarbeitung zu Forschungszwecken ohne Einwilligung ein erhebliches Überwiegen der Forschungsinteressen gegenüber den Betroffeneninteressen gefordert wird (§ 22 Abs. 2 S. 2 BDSG).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Im Folgenden soll jedoch weniger der rechtliche Rahmen, sondern vielmehr die ethischen Überlegungen skizziert werden, die dafür sprechen, dass Bürger*innen ihre klinischen Daten der Forschung zur Verfügung stellen. Zum anderen sollen Möglichkeiten der Mitbestimmung und Teilhabe am Forschungsprozess vorgestellt werden.

17.4.1 Solidarität als Grundlage und Rahmen für verantwortliche Datennutzung

Wie eine der Autor*innen dieses Beitrages (BP) an anderer Stelle argumentiert hat, bietet das Konzept der Solidarität einen fruchtbaren Rahmen, um die kollektive Verantwortung für (und Kontrolle über) gute Datennutzung zu stärken (zu Kollektivität und Solidarität als bioethische Konzepte siehe Schicktanz/Buhr, Kap. 18). Solidarität bezieht sich auf die Bereitschaft von Menschen, andere Menschen, mit denen sie in einer im spezifischen Kontext relevanten Hinsicht verbunden sind, zu unterstützen – auch wenn es sie etwas „kostet" (Prainsack/Buyx, 2017). Der Begriff der Kosten ist hier im weitesten Sinne des Wortes zu verstehen; er umfasst finanzielle, praktische oder andere Zuwendungen. Die Verbundenheit, die Menschen mit anderen empfinden und die zur Handlungsgrundlage von Solidarität wird, kann etwas Identitätsstiftendes und Dauerhaftes sein, wie ein gemeinsamer Glaube, der Kampf gegen Unterdrückung, oder die Verfolgung eines politischen Zieles. Sie kann aber auch aus einer spezifischen momentanen Situation heraus entstehen, wie die zeitlich beschränkte Verbundenheit zweier Menschen, die sich gegenseitig über einen kleinen Unfall hinweghelfen. Der entscheidende Punkt ist, dass Solidarität Unterschiede nicht ausblendet oder leugnet; sie findet vielmehr trotz der Unterschiede zwischen Menschen statt, indem das Gemeinsame handlungsleitend wird.

Warum ist ein auf Solidarität basierender Ansatz ein guter Rahmen für Daten-Governance? Dies ist deshalb der Fall, weil er sich auf Situationen konzentriert, in denen Menschen auf der Grundlage dessen handeln, was sie als ihre Gemeinsamkeiten mit anderen betrachten, und nicht auf der Grundlage ihrer Unterschiede. Solidarität im Kontext der Daten-Governance schließt sowohl die gegenseitige Unterstützung der Bürger*innen als „Datensubjekte" – also als Menschen, deren Daten zu Forschungs- und anderen nützlichen Zwecken verwendet werden, – mit ein als auch institutionalisierte Formen von Solidarität: Letztere beinhalten Regeln, Instrumente und Normen, die etwa eine im Sinne der Solidarität gerechte Verteilung von Lasten und Pflichten sicherstellen (siehe z. B. McMahon et al., 2020). Auf diese Weise ist der Solidaritätsansatz gut dazu geeignet, an wesentlichen Stellen die unproduktive Dichotomie zwischen individuellen Interessen und dem kollektiven Wohl aufzubrechen. Ein solidaritätsbasierter Ansatz hebt Praktiken, Instrumente und Strukturen hervor, in denen Menschen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ihre eigenen Bedürfnisse und Interessen auch als die anderer Menschen erkennen (und umgekehrt) und er unterstützt die Verfestigung solcher Praktiken in institutionellen und rechtlichen Arrangements.

Formen der Datennutzung, die aus Sicht des öffentlichen Interesses wünschenswert sind, sollten aus dieser Perspektive unterstützt werden – gegebenenfalls durch Erleichterung der regulatorischen Anforderungen für solche Datennutzungen oder durch Bereitstellung öffentlicher Mittel (Prainsack, 2017b). Dies würde auch dem Problem begegnen, dass es heute für viele im öffentlichen Interesse handelnde Institutionen – insbesondere innerhalb des Gesundheitswesens – viel strengere ethische und regulatorische Auflagen gibt als für private Konzerne, die mit den von ihren Nutzer*innen gesammelten Daten viel freier verfahren können, weil die Datennutzer*innen mit der Nutzung der Plattform, der App oder des Onlinedienstes formal der Verwendung der Daten zugestimmt haben.

Für im öffentlichen Interesse stehende Formen der Datennutzung sollte es einfacher werden, auf Datensätze zuzugreifen und sie zu nutzen. Derzeit können einige wertvolle Forschungsarbeiten – im Kontext der personalisierten Medizin und in anderen Bereichen – aufgrund der eher restriktiven Auslegung der an und für sich forschungsfreundlichen DSGVO durch das Bundesdatenschutzgesetz und die föderalen, zeitintensiven forschungsethischen Prüfungsverfahren nicht realisiert werden. Ein solidarischer Ansatz für Data Governance schlägt vor, dass diese Barrieren für Datennutzungen, die die Kriterien für „wünschenswerte" Datennutzungen erfüllen, deutlich reduziert werden sollten. Wie bereits erwähnt, kann der Abbau von Barrieren die Erleichterung von Zustimmungserfordernissen oder die Beschleunigung und Entlastung von forschungsethischen Prüfungen beinhalten.

Gleichzeitig erkennt ein solidaritätsbasierter Daten-Governance-Ansatz an, dass selbst wünschenswerte Datennutzungen regelmäßig zumindest geringe Risiken für eine kleine Anzahl von Personen mit sich bringen. Ein auf Solidarität basierender Rahmen kann dazu beitragen, dass Strategien zur Schadensbegrenzung vorhanden sind, falls tatsächlich ein Schaden eintritt. Daher ist ein weiteres wichtiges Element innerhalb dieses Ansatzes die Schadensminderung. Sogenannte Schadensminderungsorganisationen („harm mitigation bodies"; siehe McMahon et al., 2020) etwa würden auch Menschen offenstehen, die keinen Zugang zu Rechtsmitteln haben, weil sie z. B. keinen Nachweis darüber führen können, dass eine bestimmte Handlung oder Unterlassung seitens einer datenverarbeitenden Rechtsperson den konkreten Schaden verursacht hat. Eine Schadensminderungsorganisation hätte drei Hauptfunktionen: Erstens wäre sie ein Ort, an dem Informationen über die Arten von Schaden, die Menschen empfinden, systematisch zusammenlaufen. Wenn bestimmte Probleme gehäuft auftreten,

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

könnten die Praktiken seitens der Datennutzer*innen entsprechend verbessert werden. Zweitens wäre die Schadensminderungsorganisation eine Stelle, die die betroffenen Menschen „sieht" und wahrnimmt und ihnen auch darlegen kann, was schief gelaufen ist (oder nicht) – es wäre dahingehend ein wichtiger Schritt in Richtung von mehr Transparenz und Interaktion auf Augenhöhe. Drittens könnten Schadenminderungsorganisationen, die idealerweise durch Beiträge datennutzender Organisationen ab einer bestimmten Größe finanziert würden, in Härtefällen auch Menschen, die finanziellen Schaden erlitten haben, durch Geldzahlungen unterstützen (diese Geldzahlungen wären kein Schadenersatz im rechtlichen Sinne, sondern explizit eine Hilfestellung für Härtefälle, die nicht unbedingt der genauen Höhe des entstandenen finanziellen Schadens entsprechen muss; siehe McMahon et al., 2020).

17.4.2 Hilfs- und Gemeinwohlpflichten als Begründung eines normativen Anspruchs an die Bürger, ihre klinischen Daten der Forschung zur Verfügung zu stellen

Da das Solidaritätsprinzip einen Rahmen für die sekundäre Nutzung von Daten beschreibt, aber aus ihm keine Pflicht zur Teilnahme an der Forschung abgeleitet werden kann, gilt es mit Blick auf das Thema Big Data und personalisierte Medizin zu klären, ob und welche moralischen Pflichten Bürger*innen haben, ihre klinischen Daten für die Forschung zur Verfügung zu stellen.[2] Jungkunz et al. führen eine solche potenzielle moralische Pflicht auf eine allgemeine Hilfspflicht und Gemeinwohlverpflichtungen zurück – vorausgesetzt, bestimmte Bedingungen sind erfüllt (Jungkunz et al., im Druck).

In ihrer Argumentation beziehen sich Jungkunz et al. auf die liberale Tradition nach Kant und Rawls. Die allgemeine Hilfspflicht beschreibt Kant als „Pflicht der Wohltätigkeit" (Kant, 1797/2017). Kant begründet diese Pflicht ex negativo damit, dass das Unterlassen einer Hilfeleistung im Angesicht der Hilfsbedürftigkeit anderer niemals als allgemeines Gesetz gewollt werden kann.[3] Rawls fügt der kantischen Begründung hinzu, dass die allgemeine Hilfspflicht deshalb als Pflicht in einer liberalen Gesellschaft gelten sollte, weil ihre Etablierung einen entscheidend positiven Einfluss auf die Lebensquali-

2 Zu Solidarität und Partizipation an datenintensiver Medizinforschung siehe auch Schicktanz/Buhr (Kap. 18).

3 „Denn ein Wille, der dieses beschlösse, würde sich selbst widerstreiten, indem der Fälle sich doch manche ereignen können, wo er anderer Liebe und Teilnehmung bedarf, und wo er durch ein solches aus seinem eigenen Willen entsprungenes Naturgesetz sich selbst alle Hoffnung des Beistandes, den er sich wünscht, rauben würde" (Kant, AA IV, Grundlegung zur Metaphysik der Sitten: 423).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

tät aller Mitglieder hätte (Rawls, 1979: 374). Die allgemeine Hilfspflicht stellt eine Pflicht dar, anderen in Notsituationen Hilfe zu leisten. Unter Notsituationen ist jedoch nicht ausschließlich ein Szenario zu verstehen, wie es im Kontext von Diskussionen über Hilfeleistung und deren Unterlassung häufig genannt wird, indem z. B. ein Passant ein ertrinkendes Kind aus einem flachen Gewässer rettet.[4] Vielmehr besteht immer dann eine allgemeine Hilfspflicht, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: (1) Es liegt eine Notsituation bzw. eine ernste Situation der Bedürftigkeit vor, in der eine Person essenzielle Hilfe benötigt, z. B. um Grundgüter zu erlangen, die sie für die Führung eines selbstbestimmten Lebens benötigt. (2) Die von einer Person moralisch eingeforderte Handlung leistet mit hoher Wahrscheinlichkeit effektiv Hilfe. (3) Die Hilfe kann nicht von jeder beliebigen anderen Person durchgeführt werden. (4) Die Hilfeleistung ist zumutbar in Bezug auf das Verhältnis von Kosten für die Hilfe leistende Person und Nutzen für die Hilfe empfangende Person.

Wenn es darum geht, dass Personen ihre klinischen Daten für biomedizinische Forschung bereitstellen, so liegen die genannten vier Bedingungen vor, die eine Hilfspflicht begründen: (1) Kranke Menschen sind aufgrund ihrer Krankheit in einer Notsituation, in der sie Hilfe benötigen. (2) Die Bereitstellung klinischer Daten für biomedizinische Forschung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Akt, der zukünftigen Patient*innen hilft. Dadurch, dass Daten beliebig oft über einen beliebig langen Zeitraum in sehr unterschiedlicher Weise genutzt werden können, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sie früher oder später zur Erzeugung von Wissen beitragen, welches die Behandlung zukünftiger Patient*innen verbessern kann. (3) Jeder Datensatz ist einzigartig und kann nicht durch beliebige andere Datensätze ersetzt werden. (4) Die Hilfeleistung in Form einer Bereitstellung klinischer Daten für biomedizinische Forschung ist zumutbar insofern ein potenziell großer Nutzen für zukünftige Patient*innen geringen Kosten auf Seiten der Patient*innen gegenübersteht, deren klinische Daten genutzt werden. Voraussetzung für diese geringen Kosten ist jedoch, dass für die Sicherheit der Daten vor etwaigem Missbrauch gesorgt ist (zu den Bedingungen von Sicherheit und Risiken siehe auch Jungkunz et al., 2021).

Die Pflicht zu gemeinwohlförderlichem Handeln ist mit der allgemeinen Hilfspflicht verwandt, spricht aber nicht die individuelle Dimension, sondern komplexe gesellschaftliche Zusammenhänge an. Hierbei spielen Institutionen eine wichtige Rolle, die das Gemeinwohl fördern. Die moralische Pflicht zu gemeinwohlförderlichem Handeln stellt eine Weiterentwicklung der natürlichen „Gerechtigkeitspflicht" Rawls' dar: die Pflicht, gerechte Institutionen zu fördern und zu unterstützen, wenn dies mit geringem

4 Vgl. hierzu Singer (1972).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Aufwand möglich ist. Diese Institutionen sind notwendig für die Stabilität einer gerechten Gesellschaft und somit unterstützenswert (Rawls, 1979: 368 ff.). Gemeinwohlförderliches Handeln geschieht u. a. durch die Unterstützung von Institutionen, die die Rechte von Individuen sichern und die gerechte Verteilung sozialer Grundgüter regeln, d. h. Güter, die von allen Menschen unabhängig von individuellen Vorstellungen eines guten Lebens benötigt werden (Bohlken, 2011). Das Gesundheitswesen ist eine Institution, welche diese Grundgüter erzeugt und – im Falle des öffentlichen Gesundheitswesens in Deutschland – für alle zugänglich macht.

Für die Pflicht zu gemeinwohlförderlichem Handeln gelten ähnliche Bedingungen wie für die allgemeine Hilfspflicht. Im Falle der Bereitstellung klinischer Daten für die biomedizinische Forschung, welche dem Gesundheitssystem bei der Erzeugung und Bereitstellung von Grundgütern hilft, indem sie Wissen zur Verbesserung der Behandlung zukünftiger Patient*innen erzeugt, sind diese Bedingungen erfüllt. (1) Krankheit ist in der Gesellschaft stets präsent und ein Bedarf zur Verbesserung der Behandlung ist für viele Krankheiten stets vorhanden. (2) Die biomedizinische Forschung, in der die klinischen Daten genutzt werden, dient dem Gemeinwohl. Biomedizinische Forschung fördert (indirekt) das Grundgut „Gesundheit", indem sie relevantes Wissen erzeugt, welches der Verbesserung der Behandlung dient. (3) Wie bereits bei der allgemeinen Hilfspflicht erwähnt, ist jeder Datensatz einzigartig und nicht durch jeden anderen ersetzbar; (4) die Datennutzung ist unter gewissen Voraussetzungen zumutbar (siehe oben).

Sowohl die allgemeine Hilfspflicht als auch die Pflicht zu gemeinwohlförderlichem Handeln zeichnen sich durch ihre Universalisierbarkeit aus. So gilt die allgemeine Hilfspflicht allgemein, d. h. gegenüber jedem Anderen, ja sogar gegenüber Personen, die noch nicht geboren sind. Die Unterstützung der biomedizinischen Forschung durch die Bereitstellung der eigenen klinischen Daten ist eine Hilfeleistung gegenüber zukünftigen Generationen von Patient*innen. Die Pflicht zu gemeinwohlförderlichem Handeln zielt zwar aus rein pragmatischen Gründen in erster Linie auf das Gemeinwohl der eigenen Gesellschaft, ist jedoch nicht auf dieses beschränkt. Die Bereitstellung klinischer Daten für die biomedizinische Forschung stellt eine gemeinwohlförderliche Handlung dar, die einen universellen, über die eigene Gesellschaft hinausgehenden Nutzen erzeugt. Die biomedizinische Forschung mit klinischen Daten ist prinzipiell in der Lage, Wissen zu erzeugen, welches in jedem Gesundheitssystem weltweit angewendet werden kann. Dieses Wissen dient neben Patient*innen auch gesunden Personen, da auch diese von einer gesunden Gesellschaft und der Sicherheit, im Krankheitsfall eine gute Behandlung erhalten zu können, profitieren.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

17.4.3 Formen der Bereitstellung von klinischen Daten für die Forschung – das Beispiel Datenspende

Für die konkrete Umsetzung einer moralischen Pflicht zur Unterstützung der Forschung mit klinischen Daten wurden bereits verschiedene Wege vorgeschlagen (zum Datenschutzrecht im Kontext der Forschung an Hirnorganoiden siehe Taupitz, Kap. 15, und zum Datenschutz von Neurodaten Molnár-Gábor/Merk, Kap. 16). Vorrang hat sicher weiterhin die informierte Einwilligung der Patient*innen. Diesen Weg geht in Deutschland die Medizininformatik-Initiative. Ihr Ziel ist es, dass alle Patient*innen, die sich in Deutschland in eine Klinik oder Praxis begeben, gefragt werden, ob sie ihre Gesundheitsdaten für die Forschung zur Verfügung stellen. Willigen sie ein, werden die Daten in sogenannten Datenintegrationszentren vor Ort gesammelt. Die Datenintegrationszentren sind so vernetzt, dass sie für Forschungsfragen von Forscher*innen deutschlandweit danach durchsucht werden können, wie viele geeignete Datensätze es hierfür gibt. Nach einem Genehmigungsverfahren und unter Einbeziehung der Ethikkommissionen können die Forschungsprojekte dann auf die Datensätze zugreifen.[5]

Auch in der elektronischen Patientenakte (ePA) sollen Nutzer*innen die Möglichkeit haben, ihre Daten freiwillig zu teilen. Auch hier ist vom Gesetzgeber eine Einwilligungslösung vorgesehen („Opt-In"). Das heißt, die/der Patient*in entscheiden sich aktiv für eine Bereitstellung der Daten, und wer nicht explizit einwilligt, ist nicht eingeschlossen. Eine elektronische Patientenakte können seit dem 1. Januar 2021 alle gesetzlich Versicherten von ihrer Krankenkassen erhalten. In der Akte können medizinische Befunde und Informationen aus vorhergehenden Untersuchungen und Behandlungen über Praxis- und Krankenhausgrenzen hinweg umfassend gespeichert werden (Patientendatenschutzgesetz vom 14.10.2020).[6]

Ein dritter Vorschlag zur Sekundärnutzung von Patient*innenendaten ist die sogenannte Datenspende. Sie entkoppelt zum einen den Zeitpunkt der Einwilligung vom Arztbesuch. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass gerade beim Arzt- oder Krankenhausaufenthalt wenig zeitliche und gedankliche Ressourcen vorhanden sind, sich mit dem Thema Sekundärnutzung von Gesundheitsdaten zu beschäftigen. Zudem sind manche Patient*innen so krank, dass sie gar keine Einwilligung unterschreiben können. Dies führt zu einer Verzerrung der Daten und zu einer schlechteren Repräsentation gerade jener Patient*innengruppen, die besonders krank sind und deren Krankheitsbilder möglicherweise besonders der weiteren Erforschung bedürfen. Ähnlich wie bei der Organspende ist also jede Person aufgerufen, sich Gedanken über eine Datenspende zu

5 Siehe unter: https://www.medizininformatik-initiative.de/de/start [01.03.2021].

6 Gesetz zum Schutz elektronischer Patientendaten in der Telematikinfrastruktur (Patientendaten-Schutz-Gesetz – PDSG) vom 14. Oktober 2020.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

machen – ob gesund oder krank. Im Gegensatz zur Organspende basiert das aktuell vorgeschlagene Modell jedoch auf einer Widerspruchslösung. Das heißt, alle Gesundheitsdaten aller Bürger*innen könnten genutzt werden, solange sie der Nutzung nicht widersprechen (BMG, 2020).

Konzeptionell ist der Begriff der Datenspende allerdings problematisch. Während er im Englischen häufig ganz spezifisch auf die Überlassung von Datennutzungsrechten nach dem Tod eines Menschen (eines sogenannten „Datensubjektes") beschränkt wird (Krutzinna/Floridi, 2019), wird er in der deutschsprachigen Debatte aktuell für eine Praxis verwendet, in der Personen ihre Daten ganz allgemein der Forschung zur Verfügung stellen oder auch Forschungseinrichtungen oder anderen Organisationen überlassen (z. B. DER, 2017; siehe auch Hummel et al., 2019). Diese Begriffswahl birgt einige ontologische und auch praktische Herausforderungen, die offenkundig werden, wenn wir uns die Eigenschaften des Instruments der Spende genauer ansehen. Dabei überträgt jeweils die oder der Eigentümer*in einer Sache diese an eine andere Person oder Einrichtung, ohne eine Gegenleistung dafür zu verlangen. Der letzte Aspekt – dass etwas gegeben wird, ohne eine Gegenleistung zu verlangen – sagt uns zwei Dinge über Spenden: Erstens, dass sie sich außerhalb des Bereichs kommerzialisierter Transaktionen befinden, was bedeutet, dass mit ihrer Übertragung kein wirtschaftliches Gewinnmotiv verbunden ist; und zweitens, dass Spenden *nicht direkt* reziprok sind. Einige Definitionen von Spenden schlagen das Wort „Geschenk" als Synonym für Spende vor, um zu betonen, dass Geschenke keineswegs nur in eine Richtung wirken: Sowohl die schenkende als auch die empfangende Person sind in Netzwerke gegenseitiger moralischer und sozialer Verpflichtungen eingebettet, die komplexen Regelwerken unterliegen. Das Verhalten sowohl der schenkenden als auch der beschenkten Person wird durch Erwartungen darüber reguliert, wie und was zu geben und zu empfangen ist, und es drohen in manchen Kontexten soziale Konsequenzen, wenn sich Schenkende und Beschenkte nicht an diese ungeschriebenen Regeln halten (z. B. Caplow, 1984; Carrier, 1991; Bergquist/Ljungberg, 2001; Zeitlyn, 2003; siehe auch Hummel et al., 2019). Mit anderen Worten: Geschenke beruhen häufig *indirekt* auf Gegenseitigkeit – im Gegensatz zur grundsätzlich einseitigen Datenspende.

Warum sind diese Aspekte wichtig, wenn man über Datenspenden nachdenkt? Zunächst einmal unterstreichen sie den relationalen Charakter von Spenden. Ihr Wert, ihre Folgen und die Praktiken des Gebens und Empfangens von Spenden können nicht außerhalb der persönlichen, sozialen und ökonomischen Beziehungen, in die sie eingebettet sind, verstanden oder beurteilt werden. Damit scheint der Begriff der Spende als nur sehr schlecht auf eine Situation anwendbar, in der eine Person ihre Daten einer Institution (z. B. einem Universitätskrankenhaus, einem außeruniversitären Forschungs-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

institut etc.) oder der Forschung im Allgemeinen zur Verfügung stellt, zu der sie keine persönliche Beziehung hat und von der sie auch keine Gegenleistung erwartet. Zudem kann man argumentieren, dass eine Spende immer etwas betrifft, das „verbraucht" werden kann, bzw. etwas, das nur begrenzt verfügbar ist: Wenn wir einer Kunstschule Geld spenden, dann können wir dasselbe Geld nicht der Katastrophenhilfe spenden. Wenn wir einer Person eine Niere spenden, können wir dieselbe Niere nicht einer anderen Person spenden. Traditionell impliziert Spende, dass es eine konsumierbare Sache gibt, die von einer Entität auf eine andere übertragen wird – ohne dass sich die spendende Partei Nutzungsrechte vorbehält. Letzteres wäre hinsichtlich von Gesundheitsdaten hoch problematisch; es wäre wohl unethisch, eine Person von der Nutzung ihrer eigenen Gesundheitsdaten auszuschließen. Auch Ersteres – die Konsumierbarkeit – trifft auf Daten nicht in derselben Weise wie auf Geld oder Organe zu, weil sie vervielfältigbar sind und damit kein endliches Gut darstellen.

Im Fall der postmortalen Nutzung von Daten ist der Begriff „Spende" deshalb noch akzeptabel, weil zumindest die gemeinsame Nutzung der Daten keine Option mehr darstellt. Weil die/der Spender*in ja verstorben ist, können die Nutzungsrechte, die er oder sie vormals innehatte, allesamt auf eine andere Partei übergehen. Über den Kontext der postmortalen Spende hinaus ist der Begriff der Datenspende jedoch nur dort sinnvoll, wo eine nicht-kommerzielle Übertragung von Daten von einer lebenden Person auf eine andere stattfindet, die so weitgehend ist, dass der oder die Spender*in alle Nutzungs- und Verfügungsrechte irreversibel überträgt (ohne sich eigene Nutzungs- und Verfügungsrechte vorzubehalten; siehe Prainsack, 2019). Im Kontext der Gesundheitsdaten wäre das aus genannten Gründen ethisch nicht vertretbar.

Ein besserer Begriff für die Zurverfügungstellung von Daten an Dritte zur nicht ausschließlichen Nutzung zu Lebzeiten der Patient*innen ist der Begriff der Datenfreigabe. Dieser Begriff beschreibt, dass Daten – hier vom Datensubjekt – zu bestimmten Nutzungsformen freigegeben werden; wobei der Begriff nichts darüber aussagt, wie eng oder weitgehend diese Nutzungsrechte sind, und auch nicht, welche Formen der Nutzung sich die/der Patient*in selbst vorbehält – oder ob die Freigabe zurückgenommen werden kann.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

17.5 Partizipation und Empowerment – die Rolle der Patient*innen in datenintensiver und personalisierter Medizin

Eine Kurzform und Schlagwort für die personalisierte oder Präzisionsmedizin, das vor allem zu Werbezwecken häufig verwendet wird, ist die sogenannte P4 Medizin. Die vier „P's" stehen für prädiktiv, präventiv, personalisiert und partizipativ. Während die ersten drei Versprechen vonseiten der Medizin zunehmend eingelöst werden, ist das vierte besonders offen in seiner Interpretation und unterbestimmt in seiner Bedeutung – es wird häufig bei P4 Medizin mit genannt und beinah nie in den entsprechenden Forschungsprojekten und Protokollen mit Konzepten oder einer konkreten Praxis hinterlegt (Schleidgen et al., 2017; zu Partizipation als bioethisches Konzept siehe auch Schicktanz/Buhr, Kap. 18).

17.5.1 Der inflationäre Gebrauch von „Empowerment" im Zusammenhang mit personalisierter Medizin

Einige Autor*innen und Praktiker*innen feiern die personalisierte und Präzisionsmedizin in Bausch und Bogen als Form von „Empowerment" – gerade weil die Mitwirkung der Patient*innen an der Datenerhebung eine Vorbedingung der personalisierten Medizin ist (Prainsack, 2017a). Andere werfen partizipativen Praktiken und Initiativen im Bereich der Medizin vor, die behauptete „Ermächtigung" der Patient*innen übermäßig zu romantisieren. Wie der Kommunikationswissenschaftler Nathaniel Tkacz (2015: 43) argumentiert, „bietet die bloße Tatsache der Partizipation [...] keinen substanziellen Zugang zum Verständnis von Transformationen in der tatsächlichen Zusammenarbeit – der qualitativen oder Mikro-Dimension". Eine Initiative als partizipativ zu etikettieren, sagt nichts darüber aus, wie sich die Verteilung von Macht und Handlungsfähigkeit zwischen den Akteur*innen verändert. Gilles Frydman (2010) beispielsweise definiert „partizipative Medizin" als „eine Bewegung, in der vernetzte Patient*innen von bloßen Passagier*innen zu verantwortlichen Treiber*innen ihrer Gesundheit werden und in der Anbieter*innen sie als vollwertige Partner*innen ermutigen und wertschätzen" (siehe auch Hughes et al., 2008). In dieser Sichtweise liegt die primäre Handlungsfähigkeit ironischerweise immer noch bei den Gesundheitsdienstleister*innen, die die Patient*innen als „vollwertige Partner*innen ermutigen und wertschätzen" sollen; das bedeutet, dass die Patient*innen, um vollständig „ermächtigt" zu werden, zuerst von anderen ermutigt und wertgeschätzt werden müssen. Um bei dem von Frydman verwendeten Vergleich mit dem Auto zu bleiben: Zwar sind die Lenker*innen diejenigen,

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

die das Auto bedienen, aber sie sind nicht immer diejenigen, die entscheiden, wohin die Reise geht. Außerdem können sie das Auto nur bedienen, wenn sie genug Geld haben, um sich überhaupt ein Auto anzuschaffen und die Kosten für Kraftstoff und Wartung zu bezahlen (siehe Prainsack, 2017a).

Mit Blick auf die Gesundheitsversorgung wäre eine „echte" partizipative Medizin eine, in der die Handlungsoptionen aller Menschen, und insbesondere auch der ökonomisch und sozial Benachteiligten, erweitert würden. Dies bedeutet, dass ein Gesundheitssystem, das alle Menschen unabhängig von ihren individuellen ökonomischen und sozialen Ressourcen gut und nach ihren Bedürfnissen versorgt, eine Vorbedingung sinnvoller Partizipation darstellt. Und auch die weiteren sozialen, ökonomischen und politischen Bedingungen in einer Gesellschaft tragen dazu bei, sinnvolle Partizipation im Gesundheitswesen zu ermöglichen. Ein undifferenziertes Abfeiern jeder Form von Partizipation im Gesundheitssystem unter dem Begriff des „Empowerment" übertüncht im besten Fall die strukturellen Unterschiede, die determinieren, wann und wo jemand überhaupt teilhaben kann. Im schlechtesten Fall verschleiert eine solch undifferenzierte Sichtweise auf Empowerment die Tatsache, dass mehr Möglichkeiten zur Selbstbestimmung normalerweise jene Menschen noch mehr befähigt, die bereits privilegiert sind. Nur wenn das Fundament – also der Zugang zum Gesundheitssystem – stabil und gerecht ist, kann sichergestellt werden, dass alle Menschen ähnliche Chancen zu sinnvoller Partizipation an medizinischen Entscheidungen ihre eigene Gesundheit betreffend haben – und auch an medizinischer Forschung. Wer bereits in der Gesundheitsversorgung marginalisiert wird, – wie etwa die Gesundheitsbedürfnisse geflüchteter Menschen, die im Gesundheitssystem manchmal nicht „gesehen" werden (Spahl/Prainsack, 2021) – ist in der datenintensiven Medizin häufig völlig unsichtbar.

17.5.2 Patient*innen als Forschungsförder*innen und Partner*innen in der personalisierten Medizin

Neben dem berechtigten Vorbehalt gegenüber der Beteiligung von Patient*innen allein um der Beteiligung willen oder als Lippenbekenntnis, gibt es eine wichtige Entwicklung, wie durch das eigenständige Engagement von Patient*innen die Forschung und der medizinische Erkenntnisgewinn tatsächlich vorangebracht werden (FAZ, 2018). Hierzu gehören zum einen Phänomene wie Gesundheitsplattformen im Internet, in denen sich beispielsweise Patient*innen mit seltenen Erkrankungen (zur Bedeutung der Gendiagnostik für seltene Erkrankungen siehe Mundlos, Kap. 4) vernetzen, austauschen und gegenseitig beraten – wie beispielsweise über 600.000 Patient*innen zu

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

2.800 verschiedenen Erkrankungen auf der Plattform „Patients Like Me“.[7] Dabei fallen große Mengen strukturierter und unstrukturierter Daten an – beispielsweise zu Krankheitsverläufen unter verschiedenen Therapien, deren Verträglichkeit, Wechsel- und Nebenwirkungen. Die Plattform finanziert sich durch den Verkauf dieser Daten an Hersteller*innen von Medizinprodukten oder die pharmazeutische Industrie, unterstützt aber auch Forschungsprojekte in Kooperation mit universitären Forscher*innen. In den mehr als 100 wissenschaftlichen Publikationen, die laut eigenem Register in Kooperation mit der Plattform zustande kamen, finden sich Messinstrumente zur Lebensqualität und validierte Fragebögen zu patient*innenbezogenen Endpunkten. Die systematische Einbeziehung der Patient*innensicht und -erfahrung ist nicht nur für die Messung patient*innenbezogener Endpunkte relevant, sondern kann dabei helfen, Versorgungslücken oder intersektorale Engpässe zu identifizieren. Sie ist auch für Informations- und Aufklärungsmaterialien gerade in der Forschung zur Präzisionsmedizin essenziell. Am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg wurde beispielsweise die Patient*inneninformation zu komplexen Themen der Genomsequenzierung in Inhalt, Gewichtung und Darstellung in Diskussionsrunden gemeinsam mit Patient*innen entwickelt (Husedzinovic et al., 2015). Ein/e Vertreter*in des Patient*innenbeirats ist dabei, wenn neue Forschungsstudien vorgestellt und diskutiert werden und benennt die Patient*innen-Expert*innen, die die Studieninformationen auf Verständlichkeit prüfen.

Patient*innen als Expert*innen und Forschungspartner*innen – das ist eine neue Rolle, die besonders in der Forschung zu seltenen Erkrankungen, aber auch in der personalisierten Krebsmedizin, in den letzten 20 Jahren an Bedeutung gewinnt (Supple et al., 2015). Vor allem im Vereinigten Königreich, aber auch in den EU-finanzierten Forschungsprojekten, ist die Beteiligung von Patient*innen ein wichtiges Kriterium für die Forschungsförderung. Die Idee dabei ist, dass Patient*innen von Anfang eines Forschungs- und Entwicklungsprozesses an als Forschungspartner*innen eingebunden sind. Sie wählen das Forschungsthema aus, bringen Themen mit ein, die für die spezielle Erkrankung relevant sind, diskutieren mit bei der Entwicklung des Forschungsdesigns, sind Mitantragsteller*innen bei der Forschungsförderung, helfen bei der Rekrutierung von Studienteilnehmer*innen, der Auswertung und Verbreitung der Studienergebnisse. Hierfür müssen sie tatsächliche Expert*innen für die jeweilige Erkrankung sein – nicht nur mit Blick auf die persönliche Erkrankungsgeschichte, sondern die naturwissenschaftlichen Zusammenhänge. Ein Beispiel dafür, wie erfolgreich Patient*innen die Forschung voranbringen können, ist Sharon Terry. Sie hat 1994, als ihre beiden Töchter

7 Siehe unter: www.patientslikeme.com [03.03.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

mit einer sehr seltenen genetischen Erkrankung – Pseudoxanthoma Elasticum – diagnostiziert wurden, eine gemeinnützige Organisation zur Erforschung der Erkrankung gegründet. Sie warb das Geld für die Forschung ein, rekrutierte über eine selbst gegründete Internetplattform mit Register und eigener Biobank betroffene Familien,[8] stellte ein Forschungsteam zusammen und patentierte einen genetischen Test für die Erkrankung.

In diesem Ansatz geht es weniger um die Beteiligung der Beteiligung wegen, sondern um die Verbesserung und Patient*innenorientierung des Forschungsprozesses und dessen Ergebnisse (Geissler et al., 2017). Damit Patient*innen ein solch vertieftes Wissen erlangen können, werden auf europäischer wie nationaler Ebene zunehmend Patient*innenakademien eingerichtet. Auch in Deutschland hat das BMBF für die neu ausgelobte Förderung und Neugründung Nationaler Zentren für Tumorerkrankungen die Beteiligung von Patient*innen zu einem wichtigen Bewertungskriterium erhoben. Dies bietet auch für Deutschland die Chance, Patient*innenbeteiligung so zu gestalten, dass sie sich positiv auf Forschungsprozesse und -ergebnisse auswirkt.

17.6 Fazit

Dieser Beitrag hat sich mit ethischen Fragen an der Schnittstelle von datenintensiver (Big Data) Medizin und Personalisierung und insbesondere auch mit der Rolle und Partizipation von Patient*innen in diesem Kontext beschäftigt. Ansätze, die Big Data nicht nur als rein technisches Phänomen, sondern als eine soziotechnische Praxis sehen, haben hier den Vorteil, dass sie die gesellschaftlichen, ökonomischen und politischen Aspekte mit im Blick haben, die mitbestimmen, wie die neuen Praktiken medizinischer Forschung oder neue Technologien in der Diagnose und Therapie genutzt werden. Für eine datenintensive, personalisierte Medizin, die bestehende Ungleichheiten im Gesundheitswesen nicht vergrößert und allen Patient*innengruppen gleichermaßen zugutekommt, ist es zudem notwendig, Ungleichheiten auch in anderen Lebens- und Praxisbereichen, beispielsweise mit Blick auf die Gesundheitskompetenz zu reduzieren. Dasselbe gilt für Daten: Nachdem heute in einer Zeit, in der aufgrund der Verknüpfbarkeit unterschiedlicher Datensätze aus fast allen Arten von Daten und Informationen gesundheitsrelevante Schlüsse gezogen werden können, umfasst die ethische Governance der „Gesundheitsdaten" fast alle Lebensbereiche. Auch hier sprechen wir uns für eine gute Balance der Stärkung individueller Kontrolle über die Nutzung der eigenen Daten einerseits und der Stärkung der Nutzung der Daten zum Wohle aller aus.

8 Siehe unter: http://www.geneticalliance.org/ [03.03.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

17.7 Literaturverzeichnis

Ausiello, D./Lipnick, S. (2014): Quantitative human phenotyping: The next frontier in medicine. In: Transactions of the American Clinical and Climatological Association 125: 219–228.

Ausiello, D./Lipnick, S. (2015): Real-time assessment of wellness and disease in daily life. In: Big data 3(3): 203–208.

BEK = [Österreichische] Bioethikkommision (2019): Ärztliches Handeln im Spannungsfeld von Big Data, Künstlicher Intelligenz und menschlicher Erfahrung. Unter: https://www.bundeskanzleramt.gv.at/themen/bioethikkommission/publikationen-bioethik.html [25.02.2021].

Bergquist, M./Ljungberg, J. (2001): The power of gifts: organizing social relationships in open source communities. In: Information Systems Journal 11(4): 305–320.

BMG = Bundesministerium für Gesundheit (2020): Wissenschaftliches Gutachten: „Datenspende" – Bedarf für die Forschung, ethische Bewertung, rechtliche, informationstechnologische und organisatorische Rahmenbedingungen. Unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Ministerium/Berichte/Gutachten_Datenspende.pdf [01.03.2021].

Bohlken, E. (2011): Die Verantwortung der Eliten. Campus Verlag, Frankfurt am Main.

Bredenoord, A. L. et al. (2011): Disclosure of individual genetic data to research participants: the debate reconsidered. In: Trends Genet 27(2): 41–47.

Bruynseels, K. et al. (2018): Digital twins in health care: ethical implications of an emerging engineering paradigm. In: Frontiers in genetics 9: 31, Online-Publikation 13.02.2018. DOI: 10.3389/fgene.2018.00031.

Caplow, T. (1984): Rule enforcement without visible means: Christmas gift giving in Middletown. In: American Journal of Sociology 89(6): 1306–1323.

Carrier, J. (1991): Gifts, commodities, and social relations: A Maussian view of exchange. In: Sociological Forum 6(1): 119–136.

Clayton, E. W./McGuire, A. L. (2012): The legal risks of returning results of genomics research. Genetics in medicine. In: Official journal of the American College of Medical Genetics 14(4): 473–477.

Cukier, K./Mayer-Schönberger, V. (2013): The rise of big data: How it's changing the way we think about the world. In: Foreign Aff. 92: 28.

DER = Deutscher Ethikrat (2017): Big Data und Gesundheit–Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung. Stellungnahme vom 30.11.2017. Unter: https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/stellungnahme-big-data-und-gesundheit.pdf [08.02 2021].

Dixon, P./Gellman, R. (2014): The scoring of America: How secret consumer scores threaten your privacy and your future. In: World Privacy Forum, Online-Publikation 02.04.2014. Unter: https://www.ftc.gov/system/files/documents/public_comments/2014/08/00014-92369.pdf [25.02.2021].

Dove, E. S. et al. (2012): Power to the people: A wiki-governance model for biobanks. In: Genome Biology 13: 158, Online-Publikation 29.05.2012. DOI: 10.1186/gb-2012-13-5-158.

El-Sayed, S./Prainsack, B. (2021): Blue chips and white collars: Whose data science is it? In: Harvard Data Science Review, Online-Publikation 29.01.2021. DOI: 10.1162/99608f92.ea29ee5a.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Erlich, Y./Narayanan, A. (2014): Routes for breaching and protecting genetic privacy. In: Nat Rev Genet 15(6): 409–421.

EURAT = Ethische und rechtliche Aspekte der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms (2015): Stellungnahme: Eckpunkte für eine Heidelberger Praxis der Ganzgenomsequenzierung. Unter: http://www.uni-heidelberg.de/md/totalsequenzierung/mk_eurat_journal_d_2016_web.pdf [27.06.2017].

Favaretto, M. et al. (2020): What is your definition of big data? Researchers' understanding of the phenomenon of the decade. In: PloS one 15(2): e0228987, Online-Publikation 25.02.2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0228987.

FAZ = Frankfurter Allgemeine Zeitung (2018): Krebsforschung lässt Bürger mitreden. Neuer Patientenbeirat. 24.11.2018. Unter: https://www.faz.net/aktuell/wissen/krebsforschung-schafft-patientenbeirat-und-laesst-buerger-mitreden-15899242.html [25.02.2021].

Frydman, G. (2010): A patient-centric definition of participatory medicine. Unter: https://participatorymedicine.org/epatients/2010/04/a-patient-centric-definition-of-participatory-medicine.html [25.02.2021].

Geissler, J. et al. (2017): Improving patient involvement in medicines research and development: A practical roadmap. In: Therapeutic innovation & regulatory science 51(5): 612–619.

Gymrek, M. et al. (2013): Identifying personal genomes by surname inference. In: Science 339(6117): 321–324.

Hughes, B. et al. (2008): Health 2.0 and medicine 2.0: Tensions and controversies in the field. In: J Med Internet Res 10(3): e23, Online-Publikation 06.08.2008. DOI: 10.2196/jmir.1056.

Hulsen, T. et al. (2019): From big data to precision medicine. In: Frontiers in medicine 6: 34, Online-Publikation 01.03.2019. DOI: 10.3389/fmed.2019.00034.

Hummel, P. et al. (2019): Data donations as exercises of sovereignty. In: Krutzinna, J./Floridi, L. (Hrsg.): The ethics of medical data donation. Philosophical Studies Series 137. Springer, Cham: 23–54.

Hummel, P. et al. (2021): Data sovereignty: A review. In: Big Data & Society 8(1): p.2053951720982012, Online-Publikation 22.01.2021. DOI: 10.1177/2053951720982012.

Husedzinovic, A. et al. (2015): Stakeholders' perspectives on biobank-based genomic research: systematic review of the literature. In: Eur J Hum Genet 23(12): 1607–1614.

Joly, Y. et al. (2013): Genetic discrimination and life insurance: a systematic review of the evidence. In: BMC Medicine 11(1): 25, Online-Publikation 31.01.2013. DOI: 10.1186/1741-7015-11-25.

Jungkunz, M. et al. (im Druck): Haben Patient*innen die Pflicht, klinische Daten für die Sekundärnutzung in der Forschung bereitzustellen? In: Ethik in der Medizin (eingereicht).

Jungkunz, M et al. (2021): Secondary use of clinical data in data-gathering, non-interventional research or learning activities: definition, types, and a framework for risk assessment. In: JMIR 23(6): e26631. DOI: 10.2196/26631.

Kant, I. (1785/1984): Grundlegung zur Metaphysik der Sitten. Reclam, Stuttgart.

Kant, I. (1797/2017): Die Metaphysik der Sitten. Suhrkamp, Frankfurt am Main.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Kaye J, et al. (2015): Dynamic consent: A patient interface for twenty-first century research networks. In: European Journal of Human Genetics 23: 141–146.

Kirschsieper, E. M. (2016): Datensouveränität im digitalen Zeitalter. In: Friedrichsen M./Bisa, P. J. (Hrsg.): Digitale Souveränität. Springer VS, Wiesbaden: 237–246.

Kitchin, R./McArdle, G. (2016): What makes big data, big data? Exploring the ontological characteristics of 26 datasets. In: Big Data & Society 3(1): p.2053951716631130, Online-Publikation 01.06.2016. DOI:10.1177/2053951716631130.

Knoppers, B. M. (2014): Framework for responsible sharing of genomic and health-related data. In: Hugo J 8(1): 3, Online-Publikation 17.10.2014. DOI: 10.1186/s11568-014-0003-1.

Knoppers, B. M./Thorogood, A. M. (2017): Ethics and big data in health. In: Current Opinion in Systems Biology 4: 53–57.

Krutzinna, J./Floridi, L. (Hrsg.) (2019): The ethics of medical data donation. Philosophical Studies Series 137. Springer, Cham.

Laney, D. (2001): 3D data management: Controlling data volume, velocity and variety. Meta-Group Research Note 06.02.2001. Unter: https://community.aiim.org/blogs/doug-laney/2012/08/25/deja-vvvu-gartners-original-volume-velocity-variety-definition-of-big-data [03.03.2021].

Mayer-Schönberger, V./Cukier, K. (2013): Big data: A revolution that will transform how we live, work and think. John Murray Publishers, London.

McKinsey Global Institute (2011): Big data: The next frontier for innovation, competition, and productivity. Unter: https://www.mckinsey.com/~/media/McKinsey/Business%20Functions/McKinsey%20Digital/Our%20Insights/Big%20data%20The%20next%20frontier%20for%20innovation/MGI_big_data_exec_summary.pdf [25.02.2021].

McMahon, A. et al. (2020): Big data governance needs more collective responsibility: the role of harm mitigation in the governance of data use in medicine and beyond. In: Medical law review 28(1): 155–182.

NAS = National Academies of Science [National Research Council [US] Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease] (2011): Toward precision medicine: Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. National Academies Press, Washington.

Ossorio, P. (2012): Taking aims seriously: repository research and limits on the duty to return individual research findings. Genetics in medicine. In: Official Journal of the American College of Medical Genetics 14(4): 461–466.

Paradise, J. et al. (2008): Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. In: J Law Med Ethics 36(2): 219–248.

Prainsack, B. (2017a): Personalized medicine: empowered patients in the 21st century? New York University Press, New York.

Prainsack, B. (2017b): Research for personalised medicine: Time for solidarity. In: Medicine and Law 36(1): 87–98.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Prainsack, B. (2019): Data donation: How to resist the iLeviathan. In: Krutzinna, J./Floridi, L. (Hrsg.): The ethics of medical data donation. Philosophical Studies Series 137. Springer, Cham: 9–22.
Prainsack, B. (2020): The political economy of digital data: introduction to the special issue. In: Policy Studies 41(5): 439–446.
Prainsack, B./Buyx, A. (2017): Solidarity in biomedicine and beyond. Cambridge University Press, Cambridge.
Price, W. N./Cohen, I. G. (2019): Privacy in the age of medical big data. In: Nature medicine 25(1): 37–43.
Pullman, D. et al. (2012): Personal privacy, public benefits, and biobanks: a conjoint analysis of policy priorities and public perceptions. In: Genet Med 14(2): 229–235.

Rawls, J. (1979): Eine Theorie der Gerechtigkeit. Suhrkamp, Frankfurt am Main.

Schleidgen, S. et al. (2017): Applying systems biology to biomedical research and health care: a précising definition of systems medicine. In: BMC Health Serv Res 17: 761, Online-Publikation 21.11.2017. DOI: 10.1186/s12913-017-2688-z.
Schleidgen, S. et al. (2019): Between minimal and greater than minimal risk: How research participants and oncologists assess data-sharing and the risk of re-identification in genomic research. In: Philosophy & Technology 32(1): 39–55.
Sharon, T. (2016): The googlization of health research: from disruptive innovation to disruptive ethics. In: Personalized Medicine 13(6): 563–574.
Simon, J./Rieder, G. (2017): Big data: A new empiricism and its epistemic and socio-political consequences. In: Pietsch, W. et al. (Hrsg.): Berechenbarkeit der Welt? Philosophie und Wissenschaft im Zeitalter von Big Data. Springer VS, Wiesbaden: 85–105.
Singer, P. (1972): Famine, affluence, and morality. In: Philosophy & Public Affairs 1(3): 229–243.
Spahl, W./Prainsack, B. (2021): Lived solidarity in the Austrian healthcare system. In: EASST Review 40(1). Unter: https://easst.net/article/lived-solidarity-in-the-austrian-healthcare-system/ [06.05.2021].
Spitz, M. et al. (2021): Rechtlicher Rahmen für eine privilegierte Nutzung klinischer Daten zu Forschungszwecken. In: MedR 39: 499–504. DOI: 10.1007/s00350-021-5898-7.
Supple, D. et al. (2015): From tokenism to meaningful engagement: best practices in patient involvement in an EU project. In: Research Involvement and Engagement 1: 5, Online-Publikation 25.06.2015. DOI: 10.1186/s40900-015-0004-9.

Thorogood, A. et al. (2019): Return of individual genomic research results: are laws and policies keeping step? In: European Journal of Human Genetics 27(4): 535–546.
Tkacz, N. (2015): Wikipedia and the politics of openness. University of Chicago Press, Chicago.

Vogt, H. et al. (2016): The new holism: P4 systems medicine and the medicalization of health and life itself. In: Medicine, Health Care and Philosophy 19(2): 307–323.
Voigt, T. H. et al. (2020): Willingness to donate genomic and other medical data: results from Germany. In: European Journal of Human Genetics 28(8): 1000–1009.

WMA = World Medical Association (2013): WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. In: JAMA 310(20): 2191–2194.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Wolf, S. M. (2013): Return of individual research results and incidental findings: Facing the challenges of translational science. In: Annual Review of Genomics and Human Genetics 14(1): 557–577.
Wolf, S. M. et al. (2008): Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. In: J Law Med Ethics 36(2): 219–48.

Zawati, M. H./Knoppers, B. M. (2012): International normative perspectives on the return of individual research results and incidental findings in genomic biobanks. In: Genet Med 14(4): 484–489.
Zeitlyn, D. (2003): Gift economies in the development of open source software: anthropological reflections. In: Research Policy 32(7): 1287–1291.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Silke Schicktanz und Lorina Buhr

18. Kollektivität, Partizipation und Solidarität in einer zeitgemäßen Bioethik

18.1 Einleitung

Wiederholt hat Bundespräsident Frank-Walter Steinmeier im Kontext der COVID-19-Pandemie Solidarität eingefordert: Solidarität unter den Ländern der Europäischen Union in der Zusammenarbeit in Politik, Wirtschaft und Wissenschaft sowie Solidarität in der globalen Verteilung von Impfstoffen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 (Tagesschau, 2020; Tagesschau, 2021). Ähnlich virulent wie der Begriff der Solidarität kursiert seit einiger Zeit die Forderung nach Partizipation von Beteiligten und Betroffenen in der Gesundheitsforschung und -politik, aber auch in medizinethischen Diskussionen (siehe auch Winkler/Prainsack, Kap. 17).

„Öffentliche Beteiligung" im Zusammenhang mit datenintensiver Forschung in Medizin und Gesundheitswesen boomt, insbesondere wenn es um die Kombination von genomischen und anderen, z. B mithilfe von Smartphones und Fitnessarmbändern („Wearables") erzeugten, gesundheitsbezogenen Daten geht (Woolley et al., 2016). Diese Entwicklung weckt große Hoffnungen auf mehr personalisierte Behandlungen. Die Zusammenführung großer Datensätze aus unterschiedlichen Quellen soll die Krankheitsvorhersage sowie Behandlungsentscheidungen durch die Stratifizierung von Patient*innen nach bestimmten Krankheitsuntergruppen erleichtern. Die Teilnahme der Patient*innen an datenintensiver medizinischer Forschung und Behandlung verweist dabei in mehrfacher Hinsicht auf Kollektivität. Zum einen werden methodisch gesehen häufig bestimmte Patient*innengruppen angesprochen, ihre Datensätze der Forschung zur Verfügung zu stellen, zum anderen werden in der stratifizierten Auswertung zukünftige, neue Patient*innen-Kollektive klassifiziert, z. B. eine Hochrisikogruppe für Demenzerkrankungen oder onkologische Patient*innen, die bestimmte Medikamente nicht vertragen. Auch das Konzept der Solidarität bezieht sich auf Kollektivität (siehe unten). Beide Konzepte, Beteiligung und Solidarität, deuten in ihrer Funktion auf eine

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Art „sozialen Kitt“ hin: Sie sind relationale Konzepte, die soziale Bindung und Bezüglichkeiten zu einem Kollektiv in ihrer Theoretisierung berücksichtigen.

Im Bereich der datenintensiven Medizinforschung werden Partizipation und Solidarität mittlerweile eng aufeinander bezogen, denn die patientenseitige Teilnahme und Beteiligung wird mit dem Verweis auf Solidarität motiviert (vgl. Neuhaus, 2020; siehe Winkler/Prainsack, Kap. 17). Partizipation und Solidarität sind inzwischen Gegenstand von sozial-, kulturwissenschaftlichen und bioethischen Diskursen. Die gemeinsame theoretische Schnittstelle, das Kollektive, bleibt jedoch meist unterbestimmt.

Unsere Alltagssprache nimmt die Existenz und Relevanz von Kollektiven als selbstverständlich hin. Häufig berufen wir uns auf kollektive Entitäten wie Nationen, die Öffentlichkeit, die Ärzteschaft oder die Familie. Doch was zeichnet Kollektive eigentlich aus und welches Verständnis ist für eine zeitgemäße Bioethik sinnvoll? Die aktuellen ethischen und sozialen Herausforderungen im Umgang mit der COVID-19-Pandemie machen die Notwendigkeit augenscheinlich, sich mit Kollektivität intensiver auseinanderzusetzen. In der bioethischen Theorie fehlen indes noch weitgehend Ansätze, diese Dimension systematisch und differenziert zu bearbeiten. Ein differenziertes Verständnis von Kollektivität bildet zudem eine zentrale Voraussetzung für eben jene ideengeschichtlich und normativ gehaltvollen Konzepte, die seit einiger Zeit vermehrt in öffentlichen und politischen Diskussionen und im bioethischen Diskurs aufgerufen werden: Partizipation und Solidarität. Im Folgenden wollen wir daher einen kurzen Überblick über diese drei Konzepte geben.

18.2 Wann ist Kollektivität normativ relevant?

Ist ein Kollektiv nur eine Ansammlung von Individuen oder hat es eine über seine Mitglieder hinausgehende Existenzform? Nach dem Prinzip der kollektiven Akteurschaft (engl. „collective agency“) (McKenna, 2006: 19) zeichnen sich normativ bedeutsame Kollektive durch folgende drei Elemente aus: kollektive Identität, kollektive Willensbildung und kollektive Handlung. Nicht alle Kollektive erfüllen diese drei Elemente ausreichend und entsprechend ist eine Differenzierung notwendig.

Der „kollektivistische“ Grundgedanke in der Sozialphilosophie besagt, dass Kollektive einen von ihren Mitgliedern unabhängigen ontologischen Status haben, ein Eigenleben. John Searle hat prominent argumentiert, dass die ersten Formen der menschlichen Zivilisation aufgrund von Biologie und Funktion der Sprache kollektiv waren (Searle, 1990 und 2010). Individuelle Absichten lassen sich von gemeinsamen Absichten unterscheiden und wir können klar zwischen „Ich“ und „Wir“ unterscheiden. Kollektives Handeln zeichnet sich hingegen nach Bratman (1993 und 2006) dadurch aus, dass

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

eine geteilte Absicht zu einer gemeinsamen Handlung führt, wenn zwei oder mehrere Personen die gleiche Absicht zeigen, etwas gemeinsam zu tun, wenn sie Wissen über diese gemeinsame Absicht haben und schließlich bereit sind, nach dieser Absicht zu handeln, einschließlich vorbereitender Handlungen. Dieses Verständnis von kollektivem Handeln ist für viele politisch-ethische Überlegungen zentral, z. B. wenn es um Formen der gesellschaftlichen Beteiligung und Teilhabe geht. Daran schließt eine dritte, auch für die Bioethik relevante Fragestellung an: *Wen* stellen wir in das Zentrum unserer politisch-ethischen Überlegungen – das Individuum oder das Kollektiv? Oder andersherum formuliert, wer ist es wert, im Diskurs „vertreten" zu werden – das Individuum oder das Kollektiv? Gerade in der Diskussion um ethisch angemessene Maßnahmen zur Eindämmung der COVID-19-Pandemie ist dieser Konflikt zwischen Individual- oder Kollektivinteressen vielerorts sehr sichtbar aufgetreten – und sowohl ethische als auch politische Lager sind hier oft gespalten. Was sich bereits im Zuge normativer Reflexion auf datenintensive Medizinforschung[1] (z. B. Genomforschung, Erforschung von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes und psychischen Krankheiten) in den letzten Jahren abzeichnete, wurde durch die Situation um Corona überdeutlich: die ausschließliche Perspektive auf Individuen, wie sie die liberale, analytische Medizinethik lange dominierte, ist verengend. Sie ist ungenügend, um die aktuellen Herausforderungen in der Gesundheitsversorgung und der Gesundheits- bzw. Forschungspolitik reflexiv und konzeptuell einzuholen. Die angemessenere Antwort ist, dass wir in unseren zukünftigen Ansätzen immer beide Dimensionen, das Individuelle und das Kollektive, sowie deren Beziehung im Blick haben sollten.

In diesem Sinne sind auch Gemeinschaft und Kollektiv untrennbar mit unserer Wahrnehmung der persönlichen Identität und persönlicher Rechte verbunden (vgl. Kymlicka, 1991; Taylor, 1995; Young, 1997), weil sie immer Teil unserer moralischen Anliegen und Interessen sind. Gemäß diesem Verständnis sorgen wir nicht nur für uns selbst, sondern immer auch für die Interessen und Rechte derer, die wir lieben oder um die wir uns sorgen. Dazu gehören Familien, Freunde und in manchen Fällen auch weitere Gemeinschaften. Wir brauchen daher ein differenziertes Bild von der Verschiedenartigkeit von Kollektiven, um ihre jeweiligen ontologischen und normativen Grundan-

1 Einige sprechen auch von „Big Data"-basierter Forschung bzw. von „biomedizinischen Big Data" (vgl. z. B. Mittelstadt/Floridi, 2016), wir bevorzugen den Terminus der „datenintensiven Medizin", da er den kontroversen Begriff „Big Data" umgeht. Unter „datenintensive Medizin" fassen wir sämtliche medizinische Praxis und Forschung, die mit großen Datenmengen operiert, z. B. Forschung mit Genomdaten oder auch Daten aus stationären und mobilen Messgeräten. Damit verbunden ist die Anwendung von unterschiedlichen Computertechnologien und methodischen Zugängen in der Datenanalyse und auswertung, wie z. B. Machine Learning und Künstliche Intelligenz.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

nahmen zu beleuchten. Kollektive von bioethischer Relevanz sind nicht von spontaner, kurzlebiger Natur, sondern zeichnen sich eher durch interne Struktur und eine gewisse Kontinuität aus.[2] Eine Grundtypologie unterscheidet zwischen freiwilligen, unfreiwilligen und affirmativen Kollektiven (Schicktanz, in Vorbereitung). Freiwillige Kollektive bestehen aus einzelnen Mitgliedern, die sich ohne Zwang als einer Gruppe zugehörig klassifizieren. Außerdem ist die „Wir-Identität" der Gruppe ein Ziel an sich und nicht nur instrumentell gemeint. Gemeinsames Handeln basiert hier auf der Kooperation zur Planung und Durchführung einer sozialen oder auch politischen Aktion. Beispiele für freiwillige Kollektive finden sich in politischen Parteien, Freizeitvereinen und Berufsverbänden sowie in einigen Formen von Wirtschaftsverbänden (z. B. „Farmerkollektive"). Beitritt und Austritt sind freie Entscheidungen ihrer Mitglieder und folgen nicht autoritativen Anweisungen. Im Kontext der Bioethik und der Politik des Gesundheitswesens stellen Berufs- oder Wirtschaftsverbände solche freiwilligen Gruppen dar.

Am anderen Ende des Spektrums klassifizieren wir unfreiwillige Kollektive. Mitglieder solcher Kollektive werden nicht durch ihre eigene Wahl zu Mitgliedern, sondern durch kategorische, externe Zuschreibung in einem Prozess des „Othering" (Spivak, 1985; Johnson et al., 2004). Sie geht oft Hand in Hand mit sozialer Distanzierung und formalen Sozialkategorien. Typische Beispiele sind Einordnungen entlang von „Rasse", Geschlecht, Ethnie, Kaste, Klasse, Schichtzugehörigkeit oder Behinderung. *Othering* verstärkt oft essentialistische und manchmal sogar biologistische Vorstellungen von der Identität einer Person und kann schließlich auch zu Stigmatisierung und Diskriminierung führen. Gerade im Bereich der Medizin werden zuweilen solche sozialen Zuschreibungen wie Behinderung, Geschlecht oder Ethnie vorgenommen, ohne sich zu vergewissern, ob die Betroffenen sich selbst dem zugehörig fühlen. Besteht hier eine Kluft zwischen Selbst- und Fremdklassifizierung, ist dies ethisch äußerst problematisch.

Der dritte Typ ist das affirmative Kollektiv, welches für die Bioethik sehr bedeutend ist. Es kann als Untertyp der unfreiwilligen Kollektivität verstanden werden. In einem wesentlichen Unterschied dazu jedoch akzeptieren und bejahen Mitglieder affirmativer Kollektive die von außen zugeschriebene soziale Kategorisierung und eignen sie sich an, wobei sie sie auch positiv aufwerten. Sie nutzen diese gar zur sozialen oder politischen Mobilisierung, z. B. um gegen soziale Ausgrenzung vorzugehen. Auf die externe Kategorisierung folgt also in einem anschließenden, bewussten Akt eine Selbstkategorisierung und aktive Mitgliedschaft. Ein historisches Beispiel hierfür sind die Frauen-

2 Aus soziologischer Perspektive lässt sich der Begriff des „Kollektivs" als Oberbegriff für sämtliche Formen überindividueller Aggregation, Gruppierung und Verbundenheit verstehen (vgl. Rehbein, 2015; Marschelke, 2019).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

rechts- oder Behindertenbewegungen (Williams, 1998). Dieser dritte Typ umfasst für die bioethische Diskussion relevante Gruppen wie Patient*innen- und Behindertenverbände oder die LGBTQ-Community, aber auch die Familie (Beier et al., 2016; Jongsma et al., 2018). Diese Kollektive sind in sich nicht per se als harmonisch, homogen zu denken, sondern aufgrund von sozialer Differenz, Intersektionalität und Persönlichkeiten heterogen. Erst durch kollektive Verständigung sind solche Kollektive in der Lage, sich (zumindest kontext- oder zeitabhängig) auf gemeinsame Ziele zu verständigen. Die Familie als Kollektiv erfüllt zwar das Kriterium der unfreiwilligen, aber nachgängigen Affirmation, zeichnet sich jedoch auch durch besondere Vertrauens- und Emotionskomponenten aus (Beier et al., 2016). Dennoch ermöglicht das hier vorgelegte Kollektivkonzept ein modernes Familienverständnis, welches abseits von biologistischen und genealogischen Zuordnungen einerseits und romantisierten oder ideologisch aufgeladenen Annahmen bzgl. Liebe oder Verpflichtung andererseits anzusiedeln ist.

Kollektive Perspektiven sind offensichtlich dann relevant, wenn Entscheidungen von mehr als einem Individuum getroffen werden. Partizipative Entscheidungstheorien gehen grundlegend davon aus, dass Mitglieder eines oder mehrerer Kollektive zusammenkommen, um eine gemeinsame Entscheidung zu treffen.

18.2.1 Partizipation und Deliberation

Die Hochkonjunktur von Öffentlichkeits- und Patient*innenbeteiligung verspricht im Kern eine neue Rolle für die Proband*innen: Sie werden als Partner*innen in der Forschung angesprochen, oder als Bürgerforscher*innen (Kaye et al., 2012). Die Bedeutung und die praktischen Implikationen eines solchen Engagements sind jedoch alles andere als klar. Partizipation wurde als ein vages Konzept charakterisiert (Kelty et al., 2015); die Vielfalt der Partizipationsverständnisse, wie sie im Kontext der biomedizinischen Forschung verwendet werden, verstärkt diese Verwirrung (Beier et al., 2019). In Anlehnung an die Bedeutung von Partizipation in der politischen Theorie und der Bioethik schlagen wir drei Bedingungen vor, die Partizipation konstituieren und definieren: die Zustimmung zur individuellen Bereitstellung von Daten oder Biomaterial als notwendige Bedingung und als zwei hinreichende Bedingungen die Konsultation bezüglich forschungs- und gesundheitspolitischer Ziele sowie die Mitarbeit in Entscheidungsprozessen oder sogar als Mitforschende. Dabei ändern und erweitern sich offensichtlich die Rollen: Im ersten Fall als Spender*in, im zweiten als Beratende und im dritten Fall als Mitentscheidende.

Während Beteiligung unterschiedlichste Formate annimmt (z. B. Stakeholder-Gremien, Bürger*innen-Konsensus-Konferenzen, Szenario-Verfahren oder Anhörungen und

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Eingaben mit Betroffenen), besteht breiter Konsens darüber, dass jegliches solcher Verfahren eine gewisse Machtverteilung beinhalten muss: Diejenigen, die von einer Entscheidung betroffen sind, sollen auch einen Einfluss auf den jeweiligen Entscheidungsprozess haben. Dahinter steht das ursprüngliche politische Ideal der Autonomie im Sinne der Beteiligung an der kollektiven Selbstverwaltung. Politische Partizipation ist daher nicht gleichzusetzen mit bloßen Kommunikationsstrategien (z. B. der Staat informiert die Bürger*innen über politische Strategien oder Ziele), sondern muss den Teilnehmenden einen realen Einfluss gewähren (siehe Winkler/Prainsack, Kap. 17). Werden Gruppen von Bürger*innen oder Stakeholder*innen involviert, die zuvor kaum involviert waren, kann dies als Demokratisierung oder als Empowerment verstanden werden, je nach theoretischem Blickwinkel. Weitere ethische Gründe für die Einbeziehung von Laienperspektiven und -moral in gesellschaftliche Debatten über Biowissenschaften und Medizin sind, wie im Kontext der empirisch informierten Bioethik, die Sicherstellung einer angemessenen Berücksichtigung der epistemischen und erfahrungsbezogenen Perspektiven von Patient*innen und anderen Betroffenen. In gewisser Hinsicht können daher auch sozialempirische Erhebungen eine wichtige Rolle für den Ausbau von Beteiligungsformaten spielen, z. B. wenn durch Umfragen oder Interviewstudien wichtige Einsichten von Bürger*innen oder Betroffenen generiert werden, die dann in weiteren Entscheidungsprozessen konkrete Berücksichtigung finden (Schicktanz et al., 2012; Blasimme/Vayena, 2020).

Die häufigen Appelle an Engagement und Partizipation in der datenintensiven Forschung übersehen zuweilen diese normativen Grundlagen der Partizipation (Blasimme/Vayena, 2016). Die (positive) Zukunft von Bioethik und Good Governance („gutem Steuerungshandeln") liegt darin, verschiedene Ebenen der Partizipation und ihre demokratietheoretische Verankerung aus normativer Sicht in Erinnerung zu rufen und umzusetzen. Die drei Bedingungen von demokratietheoretisch gehaltvoller Partizipation lassen sich auch als drei fundamentale Ebenen der Partizipation verstehen, die sich in ihrem normativen Anspruch steigern: Wenn die erste, einfachste Ebene der Partizipation als erfüllt gelten soll, sollten Patient*innen ein Recht auf individuelle Einwilligung haben (z. B. auf das Erheben von gesundheitsbezogenen Daten durch die Nutzung von Wearables, Sensoren oder Gesundheits-Apps oder durch das einfache Ausfüllen eines Fragebogens auf einem Tablet-Computer). Initiativen, die implizit, intransparent oder gar unfreiwillig Daten sammeln, können nicht für sich in Anspruch nehmen, die Patient*innen an ihrer Forschung „teilhaben" zu lassen – vielmehr reduzieren sie die Patient*innen auf Bio-Daten- oder Bio-Material-Liefernde bzw. machen sie zu Objekten statt zu Akteur*innen. Auf der höchsten Ebene der normativen Partizipation wird die Einbeziehung von Lai*innen in allen Phasen des Forschungsprozesses gefordert. Dies ist in der datenintensiven Forschung noch eine Seltenheit. Eine Ausnahme

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ist die US-amerikanische Plattform *Patients.Like.Me*, die nach den Daten von Patient*innen fragt und aus ihnen eigene Forschungskohorten zusammenstellt (Wicks et al., 2011; siehe auch Winkler/Prainsack, Kap. 17). Allerdings stellen solche Datenkooperationen hohe Anforderungen an die Teilnehmenden, da sie Fähigkeiten (sozial, pädagogisch) und Ressourcen (z. B. Zeit) erfordern (Blasimme/Vayena, 2016). Die Förderung der digitalen Gesundheitskompetenz in der breiten Öffentlichkeit kann ein Schritt sein, um beteiligungsrelevante Fähigkeiten auszubilden (Samerski/Müller, 2019).

Folgende grundlegenden Kriterien sind aus unserer Sicht zu erfüllen, um Beteiligung und Engagement von Patient*innen und Öffentlichkeit in der Zukunft der vielfältigen Lebenswissenschaften- und datenintensiven Forschung zu verbessern (Beier et al., 2019):

a. Projekte sollten die zugrundeliegende Motivation für die Inanspruchnahme des Partizipationsgedankens kritisch reflektieren. Insbesondere ist zu unterscheiden zwischen rein instrumentellen Nutzungen, um z. B. das Datenvolumen zu erhöhen oder finanzielle Gewinne zu erzielen, und genuin normativen Gründen für die Einbeziehung von Patient*innen, um Forschungsziele an die Bedürfnisse, Präferenzen und Meinungen der Patient*innen anzupassen.
b. Es ist wichtig, transparenter zu machen, ob Patient*innen zu ihrem eigenen medizinischen Nutzen teilnehmen oder ob partizipative Vorstellungen im Sinne eines öffentlichen Engagements, das über individuelle Zwecke hinausgeht, evoziert werden (Warsh, 2014). Folglich ist nicht nur das sog. therapeutische Missverständnis zu vermeiden, sondern auch ein „partizipatorisches Missverständnis". Das therapeutische Missverständnis ist ein empirisch gut belegtes Phänomen, bei dem Patient*innen angeben, sich an Forschung zu beteiligen, weil sie davon ausgehen, dass es ihre eigene, aktuelle Therapie positiv beeinflussen wird – obwohl dies nicht der Fall sein kann. Bestimmte rhetorische Figuren in der Aufklärung durch Forschende können das therapeutische Missverständnis befördern (Wöhlke et al., 2018). Ein partizipatorisches Missverständnis läge entsprechend vor, wenn Forschungsteilnehmende glauben – z. B. durch die Art wie sie angesprochen werden –, sie könnten als Beratende oder Mitentscheidende bei Forschungsprozessen auftreten, obwohl letztlich nur ihre Datenspende ersucht wird.
c. Man sollte der Tendenz widerstehen, den Begriff der Beteiligung zu entpolitisieren, indem man den Patient*innen echten Einfluss auf die Forschung abspricht – oder sogar ihr Engagement ausnutzt, um Forschungsarbeit auszulagern oder Zeit und Geld zu sparen (Prainsack, 2017a; Winkler/Prainsack, Kap. 17).
d. Wenn von Patient*innen erwartet wird, dass sie sich an der Governance von Forschung beteiligen, sollten Forschungsprojekte darauf vorbereitet sein, ausreichende

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

finanzielle und strukturelle Ressourcen vorzuhalten, damit Patient*innen, Lai*innen oder Patient*innenvertreter*innen effektiv kommunizieren und ihre Meinung äußern können. Letztlich wäre ein gleichberechtigter Zugang zu Finanzmitteln und relevanten Quellen der Wissensproduktion eine notwendige Voraussetzung für ein echtes Machtgleichgewicht und einen gleichberechtigten Status.

e. Weiterhin ist zu bedenken, dass auf kollektiver Ebene die öffentliche Äußerung von grundsätzlichen Bedenken oder gar Ablehnung gegenüber speziellen technologischen Entwicklungen eventuell nur außerhalb der jeweiligen Initiativen möglich ist. Daher müssen gesellschaftliche Debatten jenseits konkreter Partizipationsformate immer noch als wichtiger Teil moderner, demokratischer Gesellschaften angesehen werden. Die gesamtgesellschaftlichen Diskussionen über technologische Entwicklungen sollten dabei genauso wie konkrete bereichsspezifische normative Reflexionen, aber auch die Verzahnung beider Diskussionsebenen, institutionell gestärkt werden, um politischen Einfluss zu erzielen.

18.2.2 Solidarität

Aufrufe zur Teilnahme an datenintensiver Forschung werden zunehmend mit einem Appell an Solidarität unterlegt (vgl. Neuhaus, 2020). Dies ist auch im Bereich von Public-Health-Maßnahmen zu beobachten, so aktuell zur Eindämmung und Erforschung des Coronavirus Sars-CoV-2. Generell lässt sich im bioethischen Fachdiskurs seit rund zwei Jahrzenten ein intensiviertes Bemühen um eine bioethische und Governance-orientierte Konzeptualisierung von Solidarität verzeichnen (vgl. z. B. Ter Meulen et al., 2001; Prainsack/Buyx, 2011 und 2016; Woods, 2016; Prainsack, 2017b; Jennings, 2018; Kolers, 2021; siehe Winkler/Prainsack, Kap. 17). Dabei fällt auf, dass der Begriff der Solidarität fachspezifisch und in anglo-amerikanischen, französisch- und deutschsprachigen Kontexten äußerst heterogen verstanden und verwendet wird. Eine von Barbara Prainsack und Alena Buyx im Auftrag des britischen *Nuffield Council on Bioethics* ausgearbeitete Studie bietet sowohl einen ausführlichen Überblick über die impliziten und expliziten Erwähnungen des Konzepts der Solidarität in der bioethischen und sozialwissenschaftlichen Literatur als auch einen hilfreichen Ausgangspunkt für weitere Diskussionen (Prainsack/Buyx, 2011, in Deutsch 2016 erschienen). Aufbauend auf die Literatursichtung haben sie eine Arbeitsdefinition von Solidarität vorgeschlagen, die laut den Autor*innen eine Art „kleinsten gemeinsamen Nenner" darstellt (Prainsack/Buyx, 2016: 82). Solidarität wäre ihnen zufolge als Bündel von Praktiken zu verstehen, „*welche die Bereitschaft widerspiegeln, Kosten in Kauf zu nehmen, um anderen zu helfen*" (ebd., Herv. i. O.). Dabei basiere die Bereitschaft der Individuen, Kosten zu übernehmen „auf

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

dem *Erkennen von Gemeinsamkeiten mit einer anderen Person, oder anderen Personen, in mindestens einer im gegebenen praktischen Kontext relevanten Hinsicht*" (ebd., Herv. i. O.). In der Praxis unterscheiden die Autor*innen je nach der Wirkungsbreite und dem Grad der Institutionalisierung drei Ebenen von Solidarität: die interpersonale, die kollektive und die rechtliche Ebene (ebd.: 83, vgl. 83–92). Für die interpersonale Solidarität stellt das Erkennen von Gemeinsamkeiten mit einer anderen Person (oder mehreren anderen Personen) kontextspezifisch eine *notwendige* Bedingung dar (ebd.: 84). Die Manifestation in „*äußerlich erkennbare Praktiken*" (ebd.: 85, Herv. i. O.) bildet das *hinreichende* Zeichen für das tatsächliche Vorliegen der Praxisform der Solidarität. Verfestigt sich die sozial motivierte interpersonale Solidarität zu einer kollektiven Bereitschaft, so werde kollektive Solidarität praktiziert (ebd.: 87 f.). Als Beispiele hierfür führen Prainsack und Buyx Selbsthilfegruppen, aber auch Krankenversorgungs- und Versicherungssysteme an. Wenn die in der kollektiven Solidarität eingeübten sozialen und moralischen Normen rechtliche und vertragliche Regelungen auf der Ebene des Staates fundieren, könne man schließlich vom höchsten Institutionalisierungsgrad solidarischer Praktiken sprechen.

Dieser Ansatz zur Definition von Solidarität baut auf bestimmten Vorannahmen auf: Zum einen handelt es sich um ein praxeologisches Verständnis, was bedeutet, dass Solidarität weder ein Prinzip noch eine rein regulative Idee oder Tugend ist, sondern sich vielmehr erst im konkreten zwischenmenschlichen Vollzug realisiert und zeigt. Zudem spielen gewisse konsequentialistische Annahmen hinein, z. B. das Inkaufnehmen von Kosten. Solidarische Praktiken basieren gemäß der Arbeitsdefinition von Prainsack und Buyx außerdem auf einem kognitiv-rationalen Erkennen von Gemeinsamkeiten und Ähnlichkeiten zu anderen Menschen oder Kollektiven. Hingegen bleiben emotionale, historische und biografische Bezüge unberücksichtigt. Schließlich wird davon ausgegangen, dass sich Solidarität in unterschiedlichen Verfestigungsgraden und Institutionalisierungsformen empirisch beschreiben lässt.

Ein großer Vorzug der Arbeitsdefinition liegt in der Kombination verschiedener Facetten von Konzeptualisierungen von Solidarität, welche sowohl individuelle als auch relationale Bezüge herausarbeitet. Solidarität wird weder als per se moralisches noch politisches Ideal verstanden. Dies macht diesen Ansatz für die aktuelle biomedizinische Praxis und klassische bioethische, auf individuelle Interessen ausgerichtete, Argumentation anschlussfähig. Allerdings muss man bedenken, dass durch die deskriptiv akzentuierte, empirische Zugangsweise mögliche sozialtheoretische, politisch-theoretische und ideengeschichtliche Dimensionen von Solidarität ausgeblendet werden. Ähnlich wie bei der rhetorischen Verwendung von Partizipation kann das demokratietheoretische und gesellschaftskritische Potenzial von Solidaritätsforderungen über-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

sehen werden (siehe Winkler/Prainsack, Kap. 17). So stellt sich die Frage, wie über eine deskriptive Verwendung hinaus normativ erfasst werden kann, wenn bestimmte Verhaltensweisen als „unsolidarisch" bezeichnet und somit unmoralisches Verhalten kritisiert wird. Inwiefern ermöglicht die Praxis von Solidaritätszuschreibungen es also, derartige Kritik auf normativ-theoretische Füße zu stellen (vgl. Stjernø, 2009)? Es könnte zudem die Gefahr entstehen, dass politisches und administratives Steuerungshandeln formal im Namen von Solidarität betrieben wird, sich dabei aber der demokratischen Kontrolle und Deliberation entzieht. So können neue Verfahrensweisen, die sich aus überwiegend administrativen Gründen oder Forschungsinteressen als vorteilhaft erweisen – wie beispielsweise die breite Einwilligung (Broad Consent) in die Nutzung von Biomaterial und Gesundheitsdaten – im Namen der Solidarität zur Routine werden, ohne dass deren ethische und politische Implikationen mit Betroffenen diskutiert werden (vgl. Woods, 2016: 222 ff.). Zudem muss schließlich genauer geklärt werden, an welche Kollektive sich Solidaritätsaufforderungen richten sollen. Gerade in der COVID-19-Pandemie wurde deutlich, dass gesellschaftliche Maßnahmen zur Eindämmung (wie das Maskentragen, soziale Isolation oder Reisebeschränkungen) unterschiedliche soziale Schichten und Gruppen unterschiedlich hart treffen und sogar bestehende soziale Ungleichheiten vertiefen können (z. B. Allmendinger, 2020; Wachtler/Hoebel, 2020). Hierbei müssen verschiedene Solidaritätsansprüche gegeneinander abgewogen werden. Wie kann Solidarität mit sozial schwachen Gruppen, denen die ökonomischen Folgen bestimmter Einschränkungen besonders zu schaffen machen, obgleich sie gerade in den „systemrelevanten" Tätigkeiten einen unverzichtbaren Beitrag zur Aufrechterhaltung des gesellschaftlichen Lebens beitragen, ausgeglichen werden mit der Solidarität mit Gruppen, die gesundheitlich besonders gefährdet sind? Welche Gruppen erhalten mehr kollektive Solidarität und wer entscheidet dies im Konfliktfall? Wer darf legitimerweise zu Solidarität aufrufen? Lässt sich gesamtgesellschaftliche Solidarität überhaupt einfordern? Inwiefern stehen sich Datensicherheitsrisiken und Solidaritätsappelle – sowohl in der datenintensiven Medizinforschung als auch in Monitoringmaßnahmen (z. B. durch sog. Pandemie-Apps) auf Bevölkerungsebene – gegenüber? Um diese komplexen Fragen aus bioethischer Sicht zu klären, müssen praktische Definitionen von Solidarität weiter ausbuchstabiert werden. Zugleich setzt hier ergänzend die normative Bedeutung von Kollektivität an – welche Kollektive sind freiwillig, welche unfreiwillig und wie wirkt sich das auf die praktizierte Solidarität aus? Inwiefern müssen Solidaritätspraktiken in einer kollektiven, gesellschaftlichen Auseinandersetzung immer wieder neu verhandelt werden und wer initiiert diese Auseinandersetzung?

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

18.3 Schlussüberlegungen und Ausblick

Wenn es um datenintensive Forschung geht, stellt sich also nicht nur die Frage, ob sie empirisch funktioniert – die Evidenz hierfür scheint zumindest aussichtsreich (Xu et al., 2019) –, sondern es muss auch genauer normativ geprüft und reflektiert werden, ob die Appelle an Partizipation und Solidarität wirklich in dem jeweiligen Kontext stimmig sind. Teilnahme im Rahmen einer Datenspende für die Forschung kann als solidarischer Akt zu anderen Patient*innen oder zukünftigen Kranken verstanden werden, mehr vorliegende Daten führen allerdings nicht *per se* zu besseren und mehr Therapieangeboten. In vielerlei Hinsicht muss gerade ein breites Forschungsverständnis dafür werben, dass Forschung auch in Sackgassen und nicht-anwendungsfähige Erkenntnisse führen kann. Somit ist dann zu fragen, ob es sich nicht vielmehr um Solidarität mit Forschenden und deren Erkenntnisinteresse handelt – dies könnte jedoch den Solidaritätsbegriff überstrapazieren. Partizipative Strukturen, die sowohl transparent als auch deliberativ solche Zwecke und Ziele von Forschung offenlegen und hierfür Unterstützung erhalten, wecken dann keine falschen Hoffnungen, die ja in der Forderung nach Solidarität ebenfalls beinhaltet sind – nämlich der Nutzen für andere. Des Weiteren bleibt wichtig zu reflektieren, mit welchen Individuen und Gruppenmitgliedern kollektive Solidarität empfunden wird – und wie sich dieser Kreis an Kollektiven sowohl in Raum (global) oder in Zeit (spätere Generationen) und über die eigene Betroffenheit hinaus ausbreiten kann.

Der vorliegende Beitrag argumentiert vor diesem Hintergrund dafür, dass die drei Konzepte Kollektivität, Partizipation und Solidarität für eine ethische Bewertung neuer Technologien und Innovationen in der Biomedizin in unserer Gesellschaft unerlässlich sind und etablierte Prinzipien wie Selbstbestimmung, Nicht-Schaden, Fürsorge und Gerechtigkeit sinnvoll ergänzen. Die komplementäre, kollektiv-orientierte Betrachtung legt den Fokus vermehrt auf das Individuum – hier als Bürger*innen, Patient*innen und Betroffene – in seinem jeweiligen Verhältnis zu sozialen Gruppen und Kollektiven. Partizipation und Solidarität sind dabei zwei exemplarische Konzepte. In der aktuellen pandemischen Situation, in der es zu weitreichenden Public-Health-Maßnahmen gekommen ist, sind Fragen, die das Verhältnis von Individuum und Kollektiv betreffen, besonders sinnfällig geworden: Individuelle Rechte und Grundwerte auf der einen Seite und epidemiologische Forschung sowie behördliche Schutzmaßnahmen im Namen „der Bevölkerung" oder vulnerablen Bevölkerungsgruppen auf der anderen Seite treten in eine normative Spannung (siehe Fangerau/Labisch, Kap. 20). Die Frage, ob Individuen legitimerweise verpflichtet oder nur motiviert werden dürfen, sich solidarisch zu verhalten, wird besonders dann kontrovers diskutiert, wenn man deutlich macht, dass ggf. nicht nur vulnerable Gruppen im eigenen Land im Fokus stehen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

sollten, sondern auch die gesamte europäische oder gar globale Bevölkerung. Während allgemeine Solidaritätsaufforderungen sicher unproblematisch sind, ist noch viel Reflexionsarbeit in der Beantwortung der legitimen sozialen Reichweite und zumutbaren sozialen Kosten für den jeweiligen Fall zu leisten. Es ist notwendig, sich diesen Details sowohl in ihrer Verbindlichkeit als auch ihrer Reichweite ausführlicher zu widmen. Auch erscheinen Aufrufe zu Solidarität und Partizipation an Gesundheitsmaßnahmen nicht immer transparent kommuniziert: Was ist das Kollektiv, zu dem sich solidarisch verhalten werden soll? Welchen Kollektiven soll die datenintensive Forschung, zu dessen Teilnahme gebeten wird, Nutzen bringen? In welchem Verhältnis stehen schließlich Patient*innen und Proband*innen zu gesundheitsbezogenen Kollektiven wie Patient*innenorganisationen, Gesundheitsverbänden, gesundheitsökonomischen und staatlichen Organisationen in der gesundheitspolitischen Gestaltung?

Die bioethische Diskussion hat mit den ersten Untersuchungen und konzeptuellen Vorschlägen zu Partizipation, Solidarität und Kollektivität bereits einiges an Vorarbeit geleistet. Angesichts der digitaltechnologischen Entwicklungen und der pandemischen Situation erscheint ihre Vertiefung dringend notwendig. Deren Diskussion und Elaboration sollte nun am besten interdisziplinär, betroffenenorientiert und, ja, in *kollektiver* Analyse und Reflexion erfolgen.

18.4 Literaturverzeichnis

Allmendinger, J. (2020): Zurück in alte Rollen. Corona bedroht die Geschlechtergerechtigkeit. In: WZB Mitteilungen 168: 45–47.

Beier, K. et al. (2016): Understanding collective agency in bioethics. In: Med Health Care Philos 19(3): 411–422.

Beier, K. et al. (2019): Taking patient involvement seriously. A critical ethical analysis of participatory approaches in data-intensive medical research. In: BMC Med Inform Decis Mak, Online-Publikation 25.04.2016. DOI: 10.1186/s12911-019-0799-7.

Blasimme, A./Vayena, E. (2016): Becoming partners, retaining autonomy. Ethical considerations on the development of precision medicine. In: BMC Med Ethics, Online-Publikation 04.11.2016. DOI: 10.1186/s12910-016-0149-6.

Blasimme A./ Vayena, E (2020): What's next for COVID-19 apps? Governance and oversight. In: Science 370: 760–762.

Bratman, M. E. (1993): Shared intention. In: Ethics 104(1): 97–113.

Bratman, M. E. (2006): Dynamics of sociality. In: French, P. A./Wettstein, H. K. (Hrsg.): Shared intentions and collective responsibility. Blackwell, Boston/Oxford: 1–15.

Jennings, B. (2018): Solidarity and care as relational practices. In: Bioethics 32(9): 553–561.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Johnson, J. L. et al. (2004): Othering and being othered in the context of health care services. In: Health Commun 16(2): 255–271.
Jongsma, K. et al. (2018): One for all, all for one? Collective representation in healthcare policy. In: JBI 15(3): 337–340.

Kaye, J. et al. (2012): From patients to partners. Participant-centric initiatives in biomedical research. In: Nat Rev Genet 13(5): 371–376.
Kelty, C. et al. (2015): Seven dimensions of contemporary participation disentangled. In: J Assoc Inf Sci Technol 66(3): 474–488.
Kolers, A. (2021): What does solidarity do for bioethics? In: J Med Ethics 47(2): 122–128.
Kymlicka, W. (1991): Liberalism, community, and culture. Clarendon Press, Oxford/New York.

Marschelke, J. C. (2019): Doing collectivity. Eine praxeologische Annäherung an Kollektivität. In: Zeitschrift für Kultur- und Kollektivwissenschaft 5(1): 79–114.
McKenna, M. (2006): Collective responsibility and agent meaning theory. In: Midwest Stud Philos 30(1): 16–34.
Mittelstadt, B. D./Floridi, L. (2016): The ethics of big data. Current and foreseeable issues in biomedical contexts. In: dies. (Hrsg.): The ethics of biomedical big data. Springer, Cham: 445–480.

Neuhaus, C. P. (2020): Does solidarity require „all of us" to participate in genomics research? In: Hastings Center Report 50(1): 62–69.

Prainsack, B. (2017a): Personalized medicine. Empowered patients in the 21st century? New York University Press, New York.
Prainsack, B. (2017b): Research for personalised medicine. Time for solidarity. In: Med Law 36(1): 87–98.
Prainsack, B./Buyx, A. (2011): Solidarity. Reflections on an emerging concept in bioethics. Nuffield Council on Bioethics, London.
Prainsack, B./Buyx, A. (2016): Das Solidaritätsprinzip. Ein Plädoyer für eine Renaissance in Medizin und Bioethik. Campus Verlag, Frankfurt am Main.

Rehbein, B. (2015): Das Kollektiv in der Soziologie: Gesellschaft, Klasse und Milieu. In: Zeitschrift für Kultur- und Kollektivwissenschaft 1(1): 11–28.

Samerski, S./Müller, H. (2019): Digital health literacy. Thesen zu Konzept und Förderungsmöglichkeiten. In: Pfannstiel, M. et al. (Hrsg.): Digitale Transformation von Dienstleistungen im Gesundheitswesen VI. Springer Gabler, Wiesbaden.
Schicktanz, S. (in Vorbereitung): Collectivity in bioethics.
Schicktanz S. et al. (2012): The ethics of „public understanding of ethics"—why and how bioethics expertise should include public and patients' voices. In: Med Health Care and Philos 15: 129–139.
Searle, J. R. (1990): Collective intentions and actions. In: Cohen, P. R. et al. (Hrsg.): Intentions in communication. MIT Press, Cambridge: 401–415.
Searle, J. R. (2010): Making the social world. The structure of human civilization. Oxford University Press, New York.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Spivak, G. C. (1985): The Rani of Sirmur. An essay in reading the archives. In: Hist Theo 24(3): 247–272.
Stjernø, S. (2009): Solidarity in Europe. The history of an idea. Cambridge University Press, Cambridge/New York.

Tagesschau (2020): Steinmeier zur Corona-Krise: „Solidarität ist jetzt existenziell wichtig". 26.03.2020. Unter: https://www.tagesschau.de/inland/steinmeier-coronavirus-103.html [22.02.2021].
Tagesschau (2021): Impfstoff-Verteilung: „Eine Frage der Menschlichkeit". 22.01.2021. Unter: https://www.tagesschau.de/ausland/corona-impfstoff-steinmeier-who-101.html [22.02.2021].
Taylor, C. (1995): Philosophical arguments. 2. Auflage. Havard University Press, Cambridge/ London.
Ter Meulen, R. H. J. et al. (Hrsg.) (2001): Solidarity in health and social care in Europe. Kluwer Academic Publishers, Dodrecht/Boston/London.

Wachtler, B./Hoebel, J. (2020): Soziale Ungleichheit und COVID-19. Sozialepidemiologische Perspektiven auf die Pandemie. In: Das Gesundheitswesen 82(08/09): 670–675.
Warsh, J. (2014): PPI: Understanding the difference between patient and public involvement. In: The American Journal of Bioethics 14(6): 25–26.
Wicks, P. et al. (2011): Accelerated clinical discovery using self-reported patient data collected online and a patient-matching algorithm. In: Nature Biotechnology 29: 411–414.
Williams, M. S. (1998): Voice, trust and memory. Marginalized groups and the failings of liberal representation. Princeton University Press, Princeton.
Wöhlke S. et al. (2018): Physicians' communication patterns for motivating rectal cancer patients to biomarker research: Empirical insights and ethical issues. In: Clinical Ethics 13: 175–188.
Woods, S. (2016): Big data governance. Solidarity and the patient voice. In: Mittelstadt, B. D./Floridi, L. (Hrsg.): The ethics of biomedical big data. Springer, Cham: 221–238.
Woolley, J. P. et al. (2016): Citizen science or scientific citizenship? Disentangling the uses of public engagement rhetoric in national research initiatives. In: BMC Med Ethics, Online-Publikation 04.06.2016. DOI: 10.1186/s12910-016-0117-1.

Xu, J. et al. (2019): Translating cancer genomics into precision medicine with artificial intelligence. Applications, challenges and future perspectives. In: Hum Genet 138(2): 109–124.

Young, I. M. (1997): Intersecting voices. Dilemmas of gender, political philosophy, and policy. Princeton University Press, Princeton.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Martin Korte

19. Einsatz gentechnologischer Methoden in der Impfstoffentwicklung gegen das SARS-CoV-2-Virus

„Dear world, we have a vaccine!" twitterte Prof. Florian Krammer (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA) am 09.11.2020.

Im Dezember 2019 wurden Fälle von Lungenentzündung mit unbekannter Krankheitsursache in der Stadt Wuhan, China, gemeldet. Der verursachende Erreger, identifiziert als das Beta-Coronavirus SARS-CoV-2, ist eng mit SARS-CoV verwandt, das für den Ausbruch von SARS zwischen 2002 und 2004 verantwortlich war (Zhou et al., 2020). SARS-CoV-2 steht für „Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2" (schweres akutes Atemwegssyndrom Corona Virus 2). Das neue Virus SARS-CoV-2 verursachte im Dezember 2019 eine große Epidemie in China, breitete sich dann global aus und wurde im März 2020 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Pandemie erklärt (zu einer seuchengeschichtlichen Einordnung der Covid-19-Pandemie siehe Fangerau/Labisch, Kap. 20).

19.1 Die ersten Schritte in der Grundlagenforschung

Zunächst zu den Viren selbst: Coronaviren sind von einer Lipidschicht (Fettschicht) umhüllte Viren mit einem einzelsträngigen, positiv-sinnigen RNA-Genom statt einer

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

doppelsträngigen DNA.[1] Vier solcher Coronaviren – zwei Alpha-Coronaviren (NL63 und 229E) und zwei Beta-Coronaviren (HKU1 und OC43) – zirkulieren beim Menschen schon seit vielen Jahren und verursachen Erkältungskrankheiten (Cui et al., 2019). Alle vier dieser Viren sind vermutlich zoonotischen Ursprungs, gelangen also vom Tier zum Menschen und sind dann so mutiert, dass sie auch von Mensch zu Mensch übertragen werden können. Die OC43-Beta-Coranavirus-Variante wird als möglicher Erreger der „Russischen Grippe" von 1889 bis 1890 diskutiert. Diese Möglichkeit wurde durch eine phylogenetische, d. h. die genetische Abstammung der Viren betreffende, Analyse nahegelegt, die ergab, dass sich OC43 und das bovine Coronavirus (BCoV) von einem gemeinsamen Vorfahren um 1890 abspalteten. Darüber hinaus wurden SARS-CoV und das Middle Eastern Coronavirus des Mittleren Ostens (MERS-CoV) ebenfalls als Zoonose identifiziert und lösten Epidemien mit hoher Sterblichkeitsrate beim Menschen aus (Cui et al., 2019).

Vor der Covid-19-Pandemie wurden keine Impfstoffe gegen Coronaviren für den Einsatz beim Menschen zugelassen. Ihre Entwicklung wurde bis zu diesem Zeitpunkt nur mit niedriger Priorität verfolgt, da die beim Menschen zirkulierenden Coronaviren relativ milde Erkrankungen verursachten bzw. durch nicht ganz geklärte Umstände MERS-CoV und SARS-CoV keine weltweiten Pandemien auslösten und sich, abgesehen von lokalen Ausbrüchen, verflüchtigten. Entsprechend wurde die Entwicklung von Impfstoffen gegen humane Coronaviren zunächst nicht weiterverfolgt.

Allerdings gab es durchaus Anläufe beim SARS-Ausbruch 2002, der dann 2004 endete, Impfstoffe gegen SARS-CoV zu entwickeln. Zwei dieser Impfstoffe gelangten in präklinische Phase-I-Studien (Martin et al., 2008). Jedoch wurde die Entwicklung gestoppt, da das Virus in der menschlichen Bevölkerung ausgerottet wurde und seit 2004 nicht wieder aufgetreten war. Impfstoffe gegen MERS-CoV werden derzeit aktiv entwickelt

1 RNA (Ribonukleinsäurse) ist eine Nukleinsäure, besteht aber im Gegensatz zur doppelsträngigen DNA (Desoxyribonukleinsäure) aus einem Einzelstrang und besitzt als Rückgrat zwischen den Basen kein Desoxyribose, sondern einfach nur Ribose. Die DNA enthält die Erbinformationen von Lebewesen. Die Funktion der mRNA im menschlichen Körper ist die Umsetzung von genetischer Information der DNA in Proteine. mRNA steht für „messenger RNA" – also „Boten-RNA", die vom Kern in den Rest der Zelle wandert, aber niemals zurück in den Kern. Vereinfacht ausgedrückt: Die DNA ist beim Menschen das permanente Speichermedium für die genetische Information, die RNA dient als Zwischenspeicher und Überträger von Informationen. Sie ist deutlich instabiler als DNA. Von einem positiven Sinn („sense") der einzelsträngigen RNA spricht man, wenn diese direkt als Vorlage zur Synthese von Proteinen genutzt werden kann. Sie entspricht damit der Leserichtung der mRNA. Bei einem negativen Sinn („antisense") muss die RNA vor der Proteinsynthese in positivsinnige RNA umgeschrieben werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

und wurden von der Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), der Koalition für Innovationen in der Epidemievorbeugung, unterstützt.

Durch präklinische Studien von Impfstoffen gegen SARS-CoV und MERS-CoV wurde früh erkannt, dass man als entscheidendes Angriffsziel (Antigen) für Coronavirus-Impfstoffe das sogenannte Spike-Protein des Virus nutzen könnte. Dies war von großer Bedeutung für die schnelle Entwicklung von SARS-CoV-2-Impfstoffen im Jahre 2020 und zeigt, wie wichtig Grundlagenforschung auch für die anwendungsbezogene Forschung ist, denn ohne dieses Wissen hätte die aktuelle Impfstoffentwicklung deutlich länger gebraucht. So aber wusste man bereits, dass die meisten Coronaviren nur ein großes Oberflächenprotein, eben dieses Spike-Protein, kodieren, welches für die Rezeptorbindung und die Membranfusion[2] mit menschlichen Zellen verantwortlich ist (Tortorici/Veesler, 2019). Im Fall von SARS-CoV-2 (und SARS-CoV) bindet das Spike-Protein zur Kontaktaufnahme mit der Zelle an das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2), einen Rezeptor auf Wirtszellen im Nasen-Rachen-Raum und Lungengewebe. Dort wird es dann in das Zellinnere aufgenommen, indem sich Vesikel von der Membran abschnüren und in das Innere der Zelle wandern (Hoffmann et al., 2020). Diesem Schritt folgt die Verschmelzung der viralen und endosomalen Membranen, woran sich dann die Freisetzung des viralen Genoms in das Zytoplasma anschließt. Antikörper, die an das Spike-Protein binden, insbesondere an seine rezeptorbindende Domäne (RBD, „receptor-binding domain"), verhindern die Bindung an das ACE2 auf der Wirtszelle und neutralisieren das Virus. Auf der Grundlage dieses Wissens wurde das Spike-Protein als antigenes Ziel für die Entwicklung eines Impfstoffs gegen SARS-CoV-2 identifiziert.

Seit dem Ausbruch der COVID-19-Pandemie haben Grundlagenforscher viel gelernt über die Immunantwort auf SARS-CoV-2 nach natürlicher Infektion. Diese Erkenntnisse haben die anfänglichen Annahmen bekräftigt, dass das Spike-Protein eine entscheidende Angriffsstelle für die Impfstoffentwicklung ist. Für Antikörper, die gegen das Spike-Protein gerichtet sind – sowohl solche, die auf die RBD, als auch solche, die auf andere Regionen des Proteins abzielen – konnte bereits frühzeitig belegt werden, dass das Virus so unschädlich gemacht (neutralisiert) werden kann (u. a. Alsoussi et al., 2020; Amanat et al., 2020; Liu et al., 2020; Okba et al., 2020). Obwohl die Stärke der Antikörperreaktion auf das Spike-Protein sehr unterschiedlich ist, ähneln die bisher bekannt gewordenen Immunreaktionen bislang zudem einer typischen Antikörperreaktion

2 Um in Zellen eindringen zu können, müssen Viren zunächst Kontakt mit den Zellen aufnehmen, was im Falle von SARS-CoV-2 über bestimmte Oberflächenproteine (Rezeptoren) geschieht, die dann eine Reaktion der Zelle auslösen. In einem zweiten Schritt muss die RNA ins Innere der Zelle eindringen, was durch Endozytose geschieht. Danach muss die Fettschicht, die das Virus umgibt, mit der Membran der Endosomen verschmelzen. Diesen Vorgang nennt man auch Membranfusion.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

auf ein respiratorisches Virus: So erfolgt anfänglich ein durch Plasmablasten (Zellen des Immunsystems, die der Produktion und Sekretion von Antikörpern dienen) hervorgerufener Anstieg von Antikörpern, der wiederum gefolgt wird von einem leichten Rückgang und einer möglichen Stabilisierung auf einem Ausgangswert durch langlebige Plasmazellen. Schleimhaut-Antikörper-Reaktionen werden auch durch natürliche Infektionen beim Menschen ausgelöst. Darüber hinaus wurde außerdem gezeigt, dass das Spike-Protein auch CD4+ T-Zellen aktiviert, das sind sogenannte T-Killer-Zellen, die Körperzellen eliminieren, die Viruspartikel auf ihrer Oberfläche präsentieren. Auf der anderen Seite werden während einer natürlichen Infektion mit SARS-CoV-2 weniger CD8+ T-Zellen (T-Helferzellen) angeregt, was sich langfristig auf die Nachhaltigkeit der Impfstoffe auswirken könnte (Grifoni et al., 2020).

Aus tierexperimentellen Untersuchungen, die (auch rechtlich) zwingend erforderlich sind, bevor Impfstoffe am Menschen getestet werden dürfen, hat sich bei nichtmenschlichen Primaten („non-human primates", NHPs) gezeigt, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2 vor einer erneuten Infektion schützt (u. a. Deng et al., 2020). Impfexperimente an NHPs zeigten, dass neutralisierende Antikörper, aber nicht T-Zell-Reaktionen, mit dem Schutz korrelierten. Neutralisierende Antikörper gibt es im menschlichen Körper in verschiedenen Typen und Verteilungen. Eine natürliche Infektion kann sowohl mukosale (zur Schleimhaut gehörende)[3] Antikörperreaktionen (sekretorisches Immunglobulin A, IgA) und systemische, vor allem im Blutkreislauf verteilte Antikörperreaktionen vom Typ IgG hervorrufen. Es wird angenommen, dass der obere Atemtrakt hauptsächlich durch sekretorisches IgA geschützt ist, während die unteren Atemwege hauptsächlich durch IgGs gesichert werden. Impfstoffe, die in den Muskel (intramuskulär) oder in die Haut (intradermal) gespritzt werden, so muss man erwarten, induzieren hauptsächlich IgG und kein sekretorisches IgA. Es ist daher möglich, dass die meisten Impfstoffe, die derzeit eine krankheitsvorbeugende oder krankheitsabschwächende Immunität induzieren, keine sterilisierende Immunität vermitteln – was bedeutet, dass geimpfte Menschen zumindest mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit noch andere anstecken können.

Wichtig bei der aktuellen Impfstoffentwicklung war auch das beschleunigte Zulassungsverfahren (siehe Abb. 1): Die traditionelle Impfstoffentwicklung kann 15 Jahre oder länger dauern, beginnend mit einer langwierigen Entdeckungsphase, in der

3 Die Schleimhaut (Mukosa) kleidet den Innenraum der Rachenhöhle im Mund und auch die Oberflächen der inneren Hohlräume von Organismen aus und dient als erste Verteidigungslinie gegen Eindringlinge. Hierzu können sekretorische Antikörper abgegeben werden, die sich gegen die Eindringlinge richten. Dies wird auch als sterilisierende Immunität bezeichnet, da die Krankheitserreger so direkt von den Oberflächen ferngehalten werden.

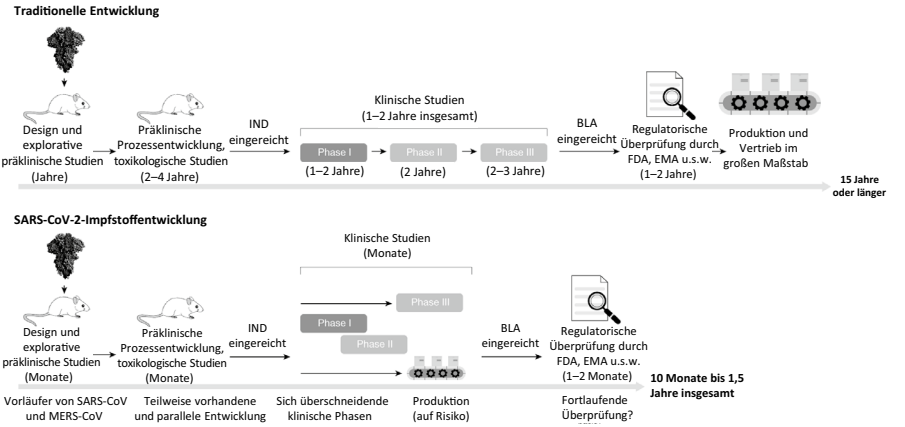
https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Impfstoffe entworfen und explorative präklinische Experimente durchgeführt werden. Darauf folgt normalerweise eine Phase mit präklinischen Experimenten und toxikologischen Studien. Produktionsprozesse werden nur vorbereitet für den Fall, dass eine Zulassung der entsprechenden staatlichen Behörden erfolgt, aber noch nicht begonnen. Während dieses Prozesses wird ein IND-Antrag („investigational new drug", neuartiges Prüfpräparat) gestellt und der Impfstoff als Impfstoffkandidat tritt dann in Phase I, II und schließlich in die klinische Phase III an Patienten ein. Wenn nach Abschluss der Phase-III-Studien die vorgegebenen Endpunkte erreicht sind, wird ein Antrag auf eine Biologics Licence Application (BLA) eingereicht und von den entsprechenden Zulassungsbehörden geprüft. Bei eindeutig positiver Evaluierung kann der Impfstoff schließlich lizenziert werden. Danach erst beginnt normalerweise die großtechnische Produktion, jeder frühere Beginn würde ein immenses finanzielles Risiko für das Pharmaunternehmen mit sich bringen.

Die Entwicklung des Impfstoffs für SARS-CoV-2 folgte dagegen einem beschleunigten Zeitplan, der auch ermöglicht wurde durch gentechnologische Plattformen, fortgeschrittene Sequenzierungen und genetische Editierungsmöglichkeiten, also präzise gentechnikbasierte Veränderungen in der Sequenz der DNA- und RNA-Impfstoffe (siehe Fehse, Kap. 6). Beschleunigt werden konnte die Entwicklung auch durch Erkenntnisse aus der Entwicklung von Impfstoffen gegen MERS-CoV und das erste SARS-CoV-Virus. Bestehende Herstellungsprozesse wurden übernommen und Phase I/II-Studien wurden ineinander verschachtelt gestartet. Phase-III-Studien wurden bereits nach der Zwischenanalyse der Phase I/II-Ergebnisse begonnen. Auf diese Art und Weise begleitet und genehmigt von den Zulassungsbehörden wurden mehrere klinische Studienphasen parallel durchgeführt – es wurde aber keine Zulassungsphase übersprungen oder mit kleineren Kohortenzahlen gearbeitet als bei der Zulassung anderer Impfstoffe. In der Zwischenzeit hatten die Impfstoffhersteller, oft unter Verwendung staatlicher Zuschüsse, die großtechnische Produktion von mehreren Impfstoffkandidaten begonnen, auch hierbei wurden gentechnologische Produktionsverfahren im industriellen Maßstab eingesetzt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Abbildung 1: Traditionelle und beschleunigte Impfstoffentwicklungsphasen



Die traditionelle Impfstoffentwicklung kann 15 Jahre oder länger dauern und beginnt mit einer langwierigen Entdeckungsphase, in der Impfstoffe entworfen und explorative präklinische Experimente durchgeführt werden. Daran schließen sich in der Regel formale präklinische Experimente und toxikologische Studien an. Während dieses Prozesses wird ein IND-Antrag (Investigational New Drug) gestellt und der Impfstoffkandidat tritt in die Phase I, II und III ein. Wenn nach Abschluss der Phase-III-Studien die vorgegebenen Endpunkte erreicht sind, wird ein Antrag auf Zulassung als biologisches Arzneimittel (BLA) gestellt. Dieser wird von den Zulassungsbehörden geprüft und der Impfstoff wird schließlich lizenziert. Danach beginnt die großtechnische Produktion. Die Impfstoffentwicklung für SARS-CoV-2 folgt einem beschleunigten Zeitplan. Aufgrund der Erkenntnisse aus der ersten Entwicklung von Impfstoffen gegen SARS-CoV und MERS-CoV wurde die Entdeckungsphase ausgelassen. Bestehende Prozesse wurden übernommen und Phase I/II-Studien gestartet. Nach der Zwischenanalyse der Phase I/II-Ergebnisse wurden bereits Phase-III-Studien initiiert. Dadurch liefen mehrere klinische Studienphasen parallel. In der Zwischenzeit haben Impfstoffhersteller mit der großtechnischen Produktion mehrerer Impfstoffkandidaten (auf Risiko) begonnen. Der genaue Weg, auf dem diese Impfstoffkandidaten zugelassen werden – z. B. durch eine erste Notfallzulassung – ist noch nicht klar.

19.2 Impfstoffentwicklung mit gentechnologischen Verfahren

Zu Beginn dieses Abschnitts über die Rolle gentechnologischer Verfahren bei der Impfstoffentwicklung ist eine Klarstellung darüber erforderlich, was Gentechnik als Hochtechnologie beinhaltet und was nicht. Gentechnik ist eine Methode, mit der die DNA, das Erbgut eines Organismus oder, wie in diesem Fall, eines Impfproduktes, verändert wird. Die Gentechnik wird wie folgt vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) definiert: „Dabei kann zum Beispiel das Erbgut des Organismus neu kombiniert oder Teile des Erbguts des Organismus neu kombiniert oder Teile des Erb-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

guts eines anderen Organismus übertragen werden".[4] Bei Lebend- und Totimpfstoffen werden dem Körper abgeschwächte Erreger (z. B. Viren) oder Erreger-Antigene zugeführt, hierbei sind keine gentechnologischen Verfahren notwendig. Bei genbasierten Impfstoffen stellen menschliche Körperzellen selbst ein Protein, Antigen genannt, her, nachdem das entsprechende Gen über einen Impfstoff zugeführt wurde. Diesem Prinzip folgen vektorbasierte RNA- und DNA-Impfstoffe, die unten weiter erläutert werden. Die Verfahren, um diese Impfstoffe herzustellen, beruhen auf gentechnologischen Methoden, sie führen aber im Menschen nicht zu einer Veränderung der DNA. Die gentechnologische Anwendung liegt also in der Produktion der Impfstoffe, nicht bei der Anwendung des Impfstoffes beim Menschen. Hier ist demnach der Prozess der gentechnologischen Herstellung zu unterscheiden von der Anwendung – ähnlich wie bei Insulin, das gentechnologisch hergestellt wird, wobei das Spritzen selbst bei Diabetikern kein gentechnologisches Verfahren ist, genauso wenig wie das Impfen eines vektorbasierten Impfstoffes oder eines mRNA-basierten.

Mehr als 250 Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2, basierend auf mehreren verschiedenen Plattformen, wurden allein in den ersten 12 Monaten nach dem Ausbruch in Wuhan angemeldet, wie Daten der WHO belegen (Krammer, 2020). Die WHO unterhält ein laufend aktualisiertes Arbeitsdokument,[5] dass die meisten der in der Entwicklung befindlichen Impfstoffe auflistet und angibt, wie weit die Verfahren in der klinischen Erprobung oder Zulassung bereits sind. Die Impfstoffentwicklungen selbst können unterteilt werden in „traditionelle Ansätze" (inaktivierte oder Lebendvirus-Impfstoffe), Impfstoffentwicklungskonzepte, die lizenzierte Impfstoffe verwenden (rekombinante Proteinimpfstoffe und vektorielle Impfstoffe), und solche, die erst noch zu einem lizenzierten Impfstoff führen müssen.

Auch die Entwicklung von mehreren Tiermodellen für SARS-CoV-2 war notwendig, darunter Mäuse, die humanes ACE2 (den oben beschriebenen Rezeptor, an den die Viren binden) exprimieren. Dies kann durch verschiedene Methoden geschehen, etwa durch Adenovirus-Transduktion oder durch andere gentechnische Verfahren, die das humane ACE2-Gen in das Mausgenom einbringen, sogenannte Knock-In-Mäuse (Dinnon et al., 2020; Gu et al., 2020). Entwickelt wurden daneben auch Mausmodelle mit mausadaptierten SARS-CoV-2-Stämmen sowie Frettchen-, Hamster- und NHP-Modelle, hier insbesondere Rhesusmakaken (Deng et al., 2020; Yu et al., 2020). Das Hamstermodell kann eine schwere Erkrankung imitieren, wie sie bei einem Teil der infizierten Menschen

4 Siehe unter: https://www.bmel.de/DE/themen/landwirtschaft/gruene-gentechnik/gentechnik-wasgenauistdas-definition.html [20.04.2021].

5 Siehe unter: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines [20.04.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

auftritt, während das NHP-Modell eine leichte bis mittelschwere Infektion widerspiegelt. Für Impfstoffe, die in klinischen Studien bereits weit fortgeschritten sind, gibt es nur begrenzte Daten in Hamstermodellen, aber viele der Impfstoffkandidaten wurden in NHPs getestet, was einen direkteren Vergleich zwischen ihnen ermöglicht.

Die Vergleiche zwischen den Impfstoffen in der klinischen Erprobung müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die Impfdosen und Verabreichungswege variieren, ebenso wie die Impfschemata und -zeitpläne. Wichtig ist, dass, obwohl alle Studien Neutralisierungsdaten verwenden (d. h., dass es nachweisbare Antikörper gegen das Spike-Protein gibt), die Unterschiede in den Analysewegen zu großen Verzerrungen in den Erfolgsmeldungen für die Vakzine führen können. Darüber hinaus wurde in den meisten Studien der Gehalt an infektiösen Viren in den oberen und unteren Atemwegen nicht bestimmt, was bedeutsam zu wissen wäre, um zu beurteilen, ob die geimpften Personen selbst noch infektiös sind. Krammer hat diese Entwicklungen in einem Übersichtsartikel zusammengefasst (Krammer, 2020).

Hier nun eine Beschreibung der verschiedenen Impfstoffe, die für SARS-CoV-2 entwickelt wurden oder sich in der Entwicklung befinden (Stand 05/2021).

19.2.1 RNA-Impfstoffe

RNA-Impfstoffe (siehe Abb. 2l) sind die neueste Variante von Impfstoffen, werden hier aber zuerst beschrieben, da der RNA-Impfstoff von BioNTech-Pfizer (BNT162b2, Comirnaty) in den USA, Großbritannien und Europa der erste zugelassene Impfstoff gegen SARS-CoV-2 war, direkt gefolgt von einem zweiten, mRNA-basierten Impfstoff von Moderna (mRNA-1273, COVID-19 Vaccine Moderna). Auch diese RNA-Impfstoffe wurden mit gentechnologischen Verfahren hergestellt, denn sie enthalten genetische Informationen des SARS-CoV-2-Virus. Als Vorlage für den mRNA-Impfstoff wird ein DNA-Stück am Computer entworfen. Mithilfe dieser elektronischen Sequenz wird ein DNA-Stück synthetisiert. Dieses enthält den Bauplan des Sars-CoV-2-Spike-Proteins (siehe Abb. 2b), eines wichtigen Bestandteils der Hülle des Coronavirus (siehe Abb. 2a). Hier wird nicht der gesamte Bauplan des Spike-Proteins verwendet, sondern vor allem die virale ACE2-Rezeptorbindungsdomäne (RBD), also der Bereich des Proteins, der an den ACE2-Rezeptor bindet. Um den Impfstoff richtig zu „programmieren", wird anschließend im Labor mithilfe von Bakterien die DNA für das Spike-Protein in Bioreaktoren gentechnologisch synthetisiert. Das Spike-Protein eignet sich besonders gut für eine Impfung, da es für das Andocken an die Zellen verantwortlich ist, weswegen sie an der Außenseite des Virus liegen und dadurch für das Immunsystem einen guten Angriffspunkt bilden. Die in großen Mengen synthetisierte DNA des Spike-Proteins dient als Vorlage, um im gro-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ßen Stil richtig programmierte mRNA zu produzieren. Dieses gentechnologische Verfahren läuft folgendermaßen ab: Das DNA-Stück des Spike-Proteins wird in Ringform (Plasmid) in Bakterien eingeschleust, die dann in großen Mengen vermehrt werden. Die Hülle der Bakterien wird zerstört und die vervielfältigten Plasmide werden isoliert und gereinigt. Der DNA-Strang wird wie ein Reißverschluss aufgetrennt. Mithilfe des Enzyms RNA-Polymerase wird mit dem DNA-Bauplan als Vorlage die mRNA hergestellt. Die mRNA wird im Anschluss erneut aufgereinigt. Zusätzlich wird die RNA stabilisiert, wofür einzelne Basen gegen stabilere Varianten ausgetauscht werden – ohne die Struktur des finalen Spike-Proteins, das aus der RNA abgelesen wird, an Ribosomen[6] zu verändern. Die reine mRNA wird als letzter Verfahrensschritt in winzige Lipidnanopartikel (LNPs, siehe Abb. 2l) verpackt. So wird die mRNA nicht so schnell vom Körper abgebaut und der Bauplan des Virus-Hüllproteins gelangt leichter ins Zellinnere. Die verpackte mRNA wird in eine Flüssigkeit gegeben und in spezielle Glasampullen gefüllt. In Deutschland prüft das staatliche Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen Stichproben und überwacht die Produktionsstätten.

Die entscheidende neue Eigenschaft des BioNTech-Impfstoffs ist die Verpackung der mRNA, ihre Schutzschicht aus besonderen Lipidmolekülen. Die winzigen Teilchen müssen genau die richtige Größe besitzen, damit sie den Weg in die menschliche Zelle finden. Doch diese Zutat erhält Pfizer/BioNTech von Zulieferern wie etwa der österreichischen Firma Polymun. Falls diese Firmen an ihre Kapazitätsgrenzen stoßen, kann sich die Produktion wieder verzögern. Jeder Produktionsschritt muss zudem vom PEI freigegeben werden. In der Regel dauert die Chargenprüfung bei Impfstoffen nur wenige Tage. Dafür muss der Stoff einen bestimmten Toleranzbereich in der Reinheit und der Genauigkeit einhalten, was der Hersteller penibel überwachen muss, um seine Lizenz nicht zu gefährden. Später, wenn ein Hersteller sehr viel Erfahrung in den Produktionsabläufen hat und eine valide Qualitätssicherung vorweisen kann, kann er eine Befreiung von der Chargenfreigabe beantragen.

Ähnlich wie bei DNA-Impfstoffen (siehe 18.2.5) liefern daher auch RNA-Impfstoffe die genetische Information für das Antigen, und das Antigen wird dann in den Körperzellen des geimpften Individuums produziert. Es kann bei diesem Verfahren prinzipiell eine mRNA (mit Modifikationen) oder eine selbstreplizierende[7] RNA verwendet

6 Ribosomen sind die Komplexe in der Zelle, die Proteine anhand der mRNA-Bauanleitung synthetisieren.

7 Selbstreplizierende RNA enthält nicht nur die Information für das Antigen (hier das Spike-Protein), sondern auch für weitere Proteine, die die Vervielfältigung der RNA in der Zelle ermöglichen. Für einen solchen Impfstoff gibt es im Moment noch keine Zulassung (Stand 05/2021).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

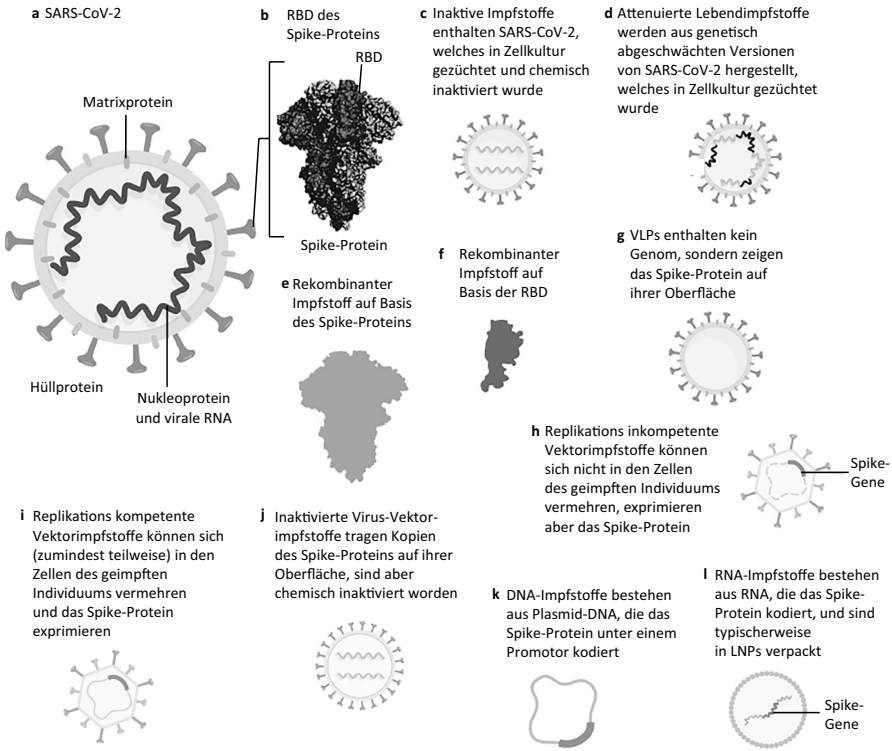
werden. Die RNA wird üblicherweise über Lipid-Nanopartikel (LNPs, siehe oben) verabreicht.

Tatsächlich ist bis zur Zulassung der mRNA-Impfstoffe von BioNTech und Moderna zuvor noch nie ein mRNA-Impfstoff zugelassen worden. Eine Frage, die in diesem Zusammenhang vor allem von Laien diskutiert wurde, war, ob mRNA-Impfstoffe eine genetische Veränderung beim Menschen bewirken können. Der Umstand, dass RNA-Impfstoffe durch gentechnische Verfahren hergestellt werden, bedeutet jedoch nicht, dass sie eine „Genmanipulation" bewirken oder die menschliche DNA verändern. Hier muss man sich klarmachen, was eine RNA/mRNA ist. Wie oben beschrieben, handelt es sich um eine relativ instabile Nukleinsäure, die aus dem Kern in den Rest der Zelle wandert, dort der Proteinbiosynthese dient und danach von den Zellen abgebaut wird. Sie wandert nicht zurück in den Zellkern, sodass auch die RNA des Impfstoffes nicht in den Kern der menschlichen Zelle eindringen kann, um dort das Genom zu verändern.

RNA-Impfstoffe wurden schon in den letzten Jahren als sehr vielversprechend bezeichnet und tatsächlich befanden sich schon vor der Corona-Pandemie einige RNA-Impfstoffe in der Entwicklung, z. B. gegen das Zika-Virus oder das Cytomegalovirus. Die ersten RNA-Impfstoffe, die je zugelassen wurden, waren aber die von BioNTech/Pfizer und anschließend Moderna, jeweils zuerst von der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration; im Dezember 2020). CureVac und Arcturus haben Kandidaten in Phase II/III-Studien, und ein Impfstoffkandidat des Imperial College London und der chinesischen Befreiungsarmee befindet sich ebenfalls in der Entwicklung (Stand 05/2021). Vorteile dieser Technologie sind, dass der Impfstoff vollständig in vitro, also in Kultursystemen hergestellt werden kann, ohne dass man mit dem SARS-CoV-2-Virus direkt arbeiten muss. Unsicherheiten bestanden bei dieser Technologie auch dahingehend, welche Probleme in Bezug auf die Produktion in großem Maßstab und die langfristige Lagerstabilität auftreten würden, da eine Tiefkühllagerung (-70°C) erforderlich ist. Darüber hinaus werden diese Impfstoffe durch Injektion in Muskelgewebe verabreicht und induzieren daher wahrscheinlich keine starke Schleimhautimmunität, die durch eine andere Antikörperklasse, die IgA-Antikörper, vermittelt werden. Unklar ist also, in welchem Ausmaß das Virus die Geimpften nicht nur vor schweren Erkrankungen schützt, sondern inwiefern diese geimpften Personen das Virus auch nicht mehr weitergeben, sprich noch andere anstecken können.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Abbildung 2: Graphische Darstellung der Impfstofftypen



Impfstoffplattformen, die für die Entwicklung des SARS-CoV-2-Impfstoffs verwendet werden (nach Kramer, 2020):
a: Eine schematische Darstellung der Strukturproteine des SARS-CoV-2-Virus, einschließlich der Lipidmembran (der Schicht, die Außenseite und Innenraum des Virus trennt und in die Matrixproteine eingebettet sind), der innerhalb der Hülle liegenden viralen RNA im Verbund mit Nukleoproteinen sowie der an der Außenseite der Membran liegenden Hüllproteine und Spike-Proteine.
b: Die Struktur des Spike-Proteins; ein Monomer (also ein einzeln vorliegendes Protein) ist dunkelgrau hervorgehoben und die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) ist hellgrau dargestellt.
c-l: Aktuelle SARS-CoV-2-Impfstoffkandidaten umfassen inaktivierte Virusimpfstoffe (c), abgeschwächte (attenuierte) Lebendimpfstoffe (d), rekombinante Proteinimpfstoffe auf der Basis des Spike-Proteins (e), der RBD (f) oder auf virusähnlichen Partikeln (g), replikationsinkompetente Vektorimpfstoffe (h), replikationskompetente Vektorimpfstoffe (i),

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

inaktivierte Virus-Vektor-Impfstoffe, die das Spike-Protein auf ihrer Oberfläche aufweisen (j), DNA-Impfstoffe (k) und RNA-Impfstoffe (l).

19.2.2 Vektorbasierte Impfstoffe

Neben den mRNA-Impfstoffen waren auch replikationsinkompetente Vektoren, die sich nicht in den Zellen des geimpften Individuums vermehren können, sehr schnell und erfolgreich in der Entwicklung von SARS-CoV-2-Impfstoffen (siehe Abb. 2h). Replikationsinkompetente Vektoren stellen eine große Gruppe von Impfstoffen dar und basieren typischerweise auf einem anderen Virus, das so verändert wurde, dass es das gewünschte Antigen, hier das Spike-Protein, exprimiert und durch das Löschen von Teilen des ursprünglichen Virengenoms an der Replikation in vivo gehindert wird. Die meisten dieser Ansätze basieren auf Adenovirus (AdV)-Vektoren, wobei auch modifizierte Vaccinia Ankara (MVA), humane Parainfluenzavirus-Vektoren, Influenzavirus, Adeno-assoziiertes Virus und Sendai-Virus Anwendung gefunden haben.[8] Die Mehrzahl dieser Vektoren wird intramuskulär gespritzt, gelangen so in die Muskelzellen des geimpften Individuums und exprimieren das gewünschte Antigen, auf das dann das Immunsystem des geimpften Menschen reagiert.

Dieser Ansatz hat eine Reihe von Vorteilen. So ist es nicht notwendig, während der Produktion mit lebendem SARS-CoV-2 zu hantieren, es gibt beträchtliche Erfahrung mit der Produktion größerer Mengen einiger dieser Vektoren (ein Ad26-MVA-basierter Impfstoff gegen das Ebola-Virus wurde kürzlich in der Europäischen Union zugelassen) und die Vektoren zeigen eine gute Stimulation sowohl der B-Zell- als auch der T-Zell-Antwort. Ein Nachteil ist, dass einige dieser Vektoren durch bereits vorhandene Vektorimmunität neutralisiert werden. Dies wird umgangen durch die Verwendung von Vektortypen, die entweder beim Menschen selten sind oder von Tierviren abgeleitet sind, oder durch die Verwendung von Viren, die von sich aus wenig Immunität induzieren (z. B. Adeno-assoziierte Viren, sogenannte AAVs).

Darüber hinaus kann es trotzdem zu einer Vektorimmunität kommen durch das Impfschema einer Doppelimpfung selbst. Denn die meisten dieser Impfungen funktionieren nach dem Prime-Boost-Regime, es erfolgt also nach einer initialen („prime“) Impfung eine zweite, die die Immunantwort nachhaltig stimulieren soll („boost“). Nun kann es aber bei der 2. Impfung zu einer Reaktion auf das Vektorvirus kommen, was die Produktion des gewünschten Antigens deutlich vermindern kann. Dies versucht man teilweise zu umgehen, indem man zwei verschiedene Virus-Vektoren verwendet, einen zum Primen und einen zum Boosten bei der 2. Impfung.

8 Für eine Übersicht und die darin zitierte Literatur siehe Krammer (2020).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Mehrere replikationsinkompetente Vektor-Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2 sind mittlerweile zugelassen: ChAdOx1 nCoV-19 (von AstraZeneca/Oxford basierend auf einem Schimpansen-AdV), von Janssen/Johnson&Johnson (unter Verwendung eines AdV26-basierten Vektors) und von CanSino (AdV5). Andere vektorbasierte Impfstoffe befinden sich noch in der klinischen Testphase (Stand 05/2021).

Darüber hinaus gibt es noch replikationskompetente Vektoren (siehe Abb. 2i). Diese stammen typischerweise von abgeschwächten Viren oder viralen Impfstämmen, die so manipuliert wurden, dass sie ein Transgen exprimieren, in diesem Fall das Spike-Protein. In einigen Fällen werden Tierviren verwendet, die sich nicht besonders effizient replizieren und beim Menschen keine Krankheit verursachen. Dieser Ansatz kann zu einer robusteren Induktion einer Immunität führen, da sich der Vektor in gewissem Umfang im geimpften Individuum vermehrt und oft auch eine starke angeborene Immunantwort auslöst. Einige dieser Vektoren können auch über Schleimhautoberflächen verabreicht werden, was mukosale (die Schleimhaut betreffende) Immunantworten auslösen kann. Dies würde auch die Übertragung der Infektion des geimpften Menschen auf andere Menschen unterbinden, da hier eine gute Chance besteht, dass die IgA-Produktion gegen das Spike-Protein im Nasen-Rachen-Raum angeregt wird.

Derzeit befinden sich nur zwei replikationskompetente Vektoren in Phase I/II der klinischen Erprobung gegen SARS-CoV-2: ein gentechnisch veränderter Masern-Impfstamm, der vom Institut Pasteur und Themis (jetzt von Merck übernommen) entwickelt wurde, und ein Vektor auf Basis des Influenzavirus, der von Beijing Wantai Biological Pharmacy entwickelt wird. Des Weiteren sind einige andere replikationskompetente Vektoren in der Erprobung zum Zeitpunkt des Schreibens dieses Übersichtsartikels, einschließlich Vektoren, die auf dem Vesikulären-Stomatitis-Virus (VSV), den Pferdepocken und dem Newcastle Disease Virus (NDV) beruhen, aber keinen Schaden mehr anrichten können, da sie sich nicht mehr vermehren können. Vektoren auf Basis von NDV sind von Interesse, da dieses Virus in Eiern zu hohen Mengen heranwächst und die Vektoren mithilfe der globalen Herstellungsinfrastruktur zum Influenzavirus produziert werden könnten, die auf gleiche Art und Weise produziert werden. Im Gegensatz zu Masern und den VSV-Vektoren sind sie wahrscheinlich sicher genug, um intranasal verabreicht zu werden, was zu einer Schleimhautimmunität führen und damit zukünftig eine attraktive Impfergänzung sein könnte, da es sowohl die Geimpften als auch Kontaktpersonen der Geimpften schützen würde.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

19.2.3 Rekombinante proteinbasierte Impfstoffe

Rekombinante Proteinimpfstoffe können unterteilt werden in rekombinante Spike-Protein-basierte Impfstoffe (siehe Abb. 2e), rekombinante RBD-basierte Impfstoffe (siehe Abb. 2f) und Impfstoffe auf Basis von virusähnlichen Partikeln (VLP) (siehe Abb. 2g). Diese rekombinanten Proteine können in verschiedenen Expressionssystemen exprimiert werden, einschließlich Insektenzellen, Säugetierzellen sowie Hefe und Pflanzen, und es ist wahrscheinlich, dass RBD-basierte Impfstoffe auch in Kolibakterien (*Escherichia coli*) exprimiert werden können. Die Ausbeuten sowie die Art und das Ausmaß der posttranslationalen Modifikationen[9] variieren je nach Expressionssystem, bieten aber eine sehr gute Variabilität schneller Anpassungen an Virusvarianten. Für rekombinante Spike-Protein-basierte Impfstoffe sprechen insbesondere Modifikationen wie die Deletion der polybasischen Spaltstelle,[10] der Einbau von zwei (oder mehr) stabilisierenden Mutationen sowie die Art der Aufreinigung (lösliches Protein versus Membranextraktion). Mit diesen gentechnologischen Verfahren kann schnell und effizient die hervorgerufene Immunantwort beeinflusst werden. Ein weiterer Vorteil dieser Impfstoffplattformen ist, dass sie ohne den Umgang mit lebenden Viren hergestellt werden können. Darüber hinaus sind einige rekombinante Proteinimpfstoffe – wie der FluBlok-Impfstoff gegen Influenza – lizenziert worden, und es gibt beträchtliche Erfahrung mit ihrer Herstellung.

Allerdings haben solche Impfstoffe auch spezifische Nachteile. Das Spike-Protein ist relativ schwer zu exprimieren, was sich wahrscheinlich auf die Produktionsausbeute und die Anzahl der Dosen auswirkt, die produziert werden können. Die RBD, also die Bindestelle, ist einfacher zu exprimieren. Allerdings ist es ein relativ kleines Protein, wenn es allein exprimiert wird, und obwohl starke neutralisierende Antikörper an die RBD binden, fehlen ihr andere neutralisierende Epitope,[11] die auf dem Spike-Protein in voller Länge vorhanden sind. Dies könnte RBD-basierte Impfstoffe anfälliger für Auswirkungen von Antigendrift (die Veränderung von Antigenen der Viren, die etwa durch Mutationen im Virusgenom entstehen können) machen, wie sie in Virusvarianten schon beobachtet wurden, als Impfstoffe, die das Spike-Protein in voller Länge ent-

9 Posttranslationale Modifikationen sind Änderungen an den Proteinen, die nach ihrer Synthese (der Translation) in der Zelle vorgenommen werden, etwa das Anhängen von Zuckerketten, Fetten oder eine bestimmte Faltung. Solche Veränderungen ändern die Eigenschaften der Proteine. Es ist daher bei der Wahl des Expressionssystems wichtig, nicht nur das Protein selbst, sondern möglichst auch die posttranslationalen Modifikationen nachzubilden.

10 Die polybasische Spaltstelle ist eine positiv geladene Stelle nahe der eigentlichen Bindungsstelle des Spike-Proteins, die eine starke Bindung des Virus an den negativ geladenen menschlichen Rezeptor ermöglicht. Blockiert man diese Stelle, wird die Bindung des Virus an die Zelle geschwächt.

11 Epitope sind die Abschnitte eines Antigens, die von den Antikörpern erkannt werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

halten. Viele rekombinante Protein-Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2 befinden sich derzeit in der präklinischen Entwicklung, und mehrere Impfstoffe auf Spike-Protein- und RBD-Basis werden bereits in klinischen Studien erprobt (FDA, 2020).[12] Für diese Impfstoffe wurden Daten von NHPs und aus Phase-I-Studien für Novavax (Keech et al., 2021) erhoben. VLP-basierte Impfstoffkandidaten, einschließlich eines von Medicago produzierten, sind ebenfalls in der klinischen Erprobung. Ähnlich wie bei inaktivierten Impfstoffen werden diese Kandidaten typischerweise injiziert und es wird nicht erwartet, eine robuste Schleimhautimmunität zu erreichen.

Diese proteinbasierten Impfstoffplattformen werden auch als Nanopartikeltechnologie bezeichnet. Am schnellsten war der Impfstoff Novavax erfolgreich (Tian et al., 2021), der auch in einer Phase-III-Studie erfolgreich getestet wurde. So hat die Analyse der Ergebnisse aus der randomisierten, beobachterblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie mit NVX-CoV2373 eine Effektivität von 96 % gegen schwere Verläufe der Covid-19-Erkrankung nachweisen können. Dieser Impfstoffkandidat verwendet eine rekombinante Version des Spike-Proteins in voller Länge (siehe Abb. 2e), bei dem die polybasische Spaltstelle entfernt wurde und zwei stabilisierende Prolinreste (bestimmte Aminosäuren) vorhanden sind. Es wird in Insektenzellen exprimiert und durch Membranextraktion aufgereinigt. Das Spike-Protein zeigt Rosettenbildung über seine hydrophoben Schwänze[13] und vergrößert so die Oberfläche, die dann für Antikörper zugänglich ist und wie im Falle von Novavax als „Nanopartikel“ verabreicht werden können. Das Antigen wurde mit oder ohne den die Wirkung verstärkenden Hilfsstoff (Adjuvans) Matrix-M verwendet und in einem Prime-Boost-Schema mit einem dreiwöchigen Intervall verabreicht (siehe Tab. 1). Örtlich begrenzte heftige Immunreaktionen (lokale Reaktogenität) und den ganzen Körper betreffende Reaktionen waren nach der ersten Dosis milder als nach der zweiten Dosis und wurden hauptsächlich durch das Adjuvans verursacht. Unwohlsein, Müdigkeit und Kopfschmerzen waren die häufigsten systemischen Nebenwirkungen, Fieber war jedoch selten.

19.2.4 Inaktivierte Virusvektoren

Einige Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 basieren auf viralen Vektoren, die das Spike-Protein auf ihrer Oberfläche tragen, dann aber vor der Verwendung inaktiviert werden

12 Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. Siehe unter: https://www.fda.gov/media/139638/download [20.04.2021].

13 Die hydrophoben (Wasser meidenden und Fett liebenden) Schwänze sind Bestandteile bestimmter Aminosäuren des Proteins und lagern sich zusammen, um möglichst wenig Kontakt zu Wasser zu haben. Dadurch kommt es zur Rosettenbildung, also zur Clusterbildung der Proteine.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

(als erstes gelang dies Wang et al., 2020) (siehe Abb. 2j). Der Vorteil dieser Impfstoffe ist, dass der Inaktivierungsprozess die Vektoren sicherer macht, da sie sich nicht replizieren können, selbst in einem immungeschwächten Menschen. Ein Nachteil ist, dass bei der Verwendung von standardmäßigen viralen Vektoren die Menge des Antigens, die dem Immunsystem präsentiert wird, nicht einfach kontrolliert werden kann. Genau dies gelingt bei Impfstoffen sehr gut, die aus inaktivierten oder rekombinanten Proteinimpfstoffen bestehen. Beispiele für inaktivierte Virusvektoren sind NDV-basierte Impfstoffe, die das Spike-Protein auf ihrer Oberfläche tragen und ähnlich wie Influenza-Virusimpfstoffe hergestellt werden können, sowie Tollwut-Vektoren.

19.2.5 DNA-Impfstoffe

DNA-Impfstoffe (siehe Abb. 2k) basieren auf Plasmid-DNA (also ringförmige und sich autonom vermehrende DNA-Moleküle), die in großem Maßstab in Bakterien gentechnologisch produziert werden kann. Typischerweise enthalten diese Plasmide Säugetier-Expressionspromotoren und das Gen, das für das Spike-Protein kodiert und nach der Verabreichung im geimpften Individuum exprimiert wird. Der große Vorteil dieser Technologien ist die Möglichkeit der großtechnischen Produktion in Kolibakterien sowie die hohe Stabilität der Plasmid-DNA, die im Unterschied zur RNA doppelsträngig ist. Allerdings zeigen DNA-Impfstoffe oft eine geringe Immunogenität, also eine geringere Fähigkeit, eine Reaktion des Immunsystems hervorzurufen, und müssen über entsprechende Geräte verabreicht werden, um effizient zu sein. Diese Anforderung an Verabreichungshilfen, wie z. B. Elektroporatoren, schränkt ihre Verwendung ein.

19.3 Fazit

Insgesamt kann man festhalten, dass innerhalb von nur zwölf Monaten (02/2020 bis 02/2021) vier Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 in Europa, USA und GB zugelassen wurden, davon zwei mRNA-Impfstoffe und zwei vektorbasierte Impfstoffe. Dies wäre ohne sichere und effiziente gentechnologische Verfahren nicht möglich gewesen. Hinzu kommen noch SputnikV aus Russland und zwei Impfstoffe aus China, die derzeit noch keine Zulassung in Deutschland haben (Stand 05/2021), aber weltweit schon in verschiedenen Ländern eingesetzt werden. Weitere Impfstoffe werden dazu kommen und werden auch notwendig sein, denn es ist eine riesige logistische und gentechnologische Herausforderung, geschätzte 12 Milliarden Impfdosen herzustellen und über die gesamte Welt zu verteilen. Parallel müssen noch Impfplattformen entwickelt werden, die sich laufend an mutierte Virusvarianten anpassen können, was auch zulassungstechnisch eine gro-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ße Herausforderung sein wird. Zu erwarten ist, dass im Jahr 2022 eine weitere Impfung gegen Virusvarianten erfolgen muss. Völlig offen ist die Frage, welche Akzeptanz die Impfstoffe in der Bevölkerung verschiedener Länder erreichen werden und ob die Weltgemeinschaft es schafft, die Impfstoffe auch fair zu verteilen – und hier spielen nicht nur Fragen der Handhabung und Logistik eine Rolle. Die gentechnologisch getriebene Wissenschaft hat geliefert, nun sind politische Mechanismen gefragt, eine effiziente und faire Verteilung zu gewährleisten.

Tabelle 1: Zugelassene Impfstoffe und einige Impfstoffkandidaten (Stand 05/2021) zur besseren Übersicht der im Text genannten Impfstoffe

Unternehmen (Referenz)	Impfstoff (Typ)
BioNTech/Pfizer (Walsh et al., 2020)	BNT162b2 (mRNA expressing spike protein)
Moderna (Jackson et al., 2020)	mRNA-1273 (mRNA expressing spike protein)
AstraZeneca/Oxford (Folegatti et al., 2020)	ChAdOx1 nCoV-19 (non-replicating chimpanzee AdV expressing spike protein)
Novavax (Keech et al., 2021)	NVX CoV2373 (Matrix-M) spike protein ‚rosettes'
CanSino (Zhu et al., 2020)	Ad5 nCoV (non-replicating AdV5 expressing spike protein)
Sinovac (Zhang et al., 2021)	CoronaVac (inactivated SARS-CoV-2 + aluminium hydroxide)
Sinopharm	Inactivated whole virus COVID-19 vaccine (inactivated SARS-CoV-2 + aluminium hydroxide)

19.4 Literaturverzeichnis

Alsoussi, W. B. et al. (2020): A potently neutralizing antibody protects mice against SARS-CoV-2 infection. In: J. Immunol. 205: 915–922.

Amanat, F. et al. (2020): A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. In: Nat. Med. 26: 1033–1036.

Cui, J. et al. (2019): Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. In: Nat. Rev. Microbiol. 17: 181–192.

Deng, W. et al. (2020): Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesusmacaques. In: Science 369: 818–823.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Dinnon, K. H. et al. (2020): A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. In: Nature 586: 560–566.

Folegatti, P. M. et al. (2020): Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. In: Lancet 396: 467–478.

Grifoni, A. et al. (2020): Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. In: Cell 181: 1489–1501.e15.

Gu, H. et al. (2020): Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. In: Science 369(5611): 1603–1607.

Hoffmann, M. et al. (2020): SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. In: Cell 181(2): 271–280 e278.

Jackson, L. A. et al. (2020): An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 – preliminary report. In: N Engl J Med 383: 1920–1931. DOI: 10.1056/NEJMoa2022483.

Keech, C. et al. (2021): Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. In: New England Journal of Medicine 383(24): 2320–2332.

Krammer, F. (2020): SARS-CoV-2 vaccines in development. In: Nature 586(7830): 516–527.

Liu, L. et al. (2020): Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. In: Nature 584: 450–456.

Martin, J. E. et al. (2008): A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a phase I clinical trial. In: Vaccine 26: 6338–6343.

Okba, N. M. A. et al. (2020): Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. In: Emerging Infect. Dis: 26: 1478–1488.

Tian, J.-H. et al. (2021): SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. In: Nat Commun 12(372), Online-Publikation 11.01.2021. DOI: 10.1038/s41467-020-20653-8.

Tortorici, M. A./Veesler, D. (2019): Structural insights into coronavirus entry. In: Adv. Virus Res. 105: 93–116.

Wajnberg, A. et al. (2020): SARS-CoV-2 infection induces robust, neutralizing antibody responses that are stable for at least three months. DOI: 10.1101/2020.07.14.20151126.

Walsh, E. E. et al. (2020): RNA-based COVID-19 vaccine BNT162b2 selected for a pivotal efficacy study. In: NEJM 383: 2439–2450.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Wang, H. et al. (2020): Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. In: Cell 182: 713–721.e9.

Xia, S. et al. (2020): Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. In: JAMA 324: 951–960.

Yu, J. et al. (2020): DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. In: Science 369: 806–811.

Zhang, Y. et al. (2021): Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. In: The Lancet 2(2): 181–192.

Zhou, P. et al. (2020): A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. In: Nature 579: 270–273.

Zhu, F. C. et al. (2020): Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. In: Lancet 396: 479–488.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Heiner Fangerau und Alfons Labisch

20. Spotlight: Natur, Kultur und Covid-19 – ein Essay für eine globale Seuchengeschichte

Covid-19 hat die Welt im Griff. Covid-19 wird durch ein als SARS-CoV-2 benanntes Virus verursacht. Die klinischen Symptome sind besonders im Frühstadium nicht ausreichend spezifisch. Deshalb dient der Virusnachweis mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR)[1] in den Worten des Robert-Koch-Institutes als „Goldstandard", um die klinische Diagnose zu sichern.[2] Heutzutage ist die Virologie von der Diagnostik bis zur Therapie eine molekularbiologische Wissenschaft, in der die Gentechnologie eine entscheidende Rolle spielt. Auch in der Seuchenbekämpfung, die auf Erregernachweis und Isolierung des Erregers bzw. seiner Träger/-innen setzen muss, ist es folgerichtig, diagnostische Evidenzen – im klassischen Sinne des unmittelbar Einleuchtenden (Martin/Fangerau, 2021) – mit molekulargenetischen Verfahren zu erzeugen. Dies gilt ganz und gar für die Entwicklung neuer Impfseren (zur Corona-Impfstoffentwicklung siehe Korte, Kap. 19) – wie offenkundig der mRNA-Vakzine – und neuer spezifischer Heilmittel.

Eine rein molekularbiologische Sichtweise samt der entsprechenden Technologie gerät aber an ihre Grenzen, wenn Pandemien, ihr Erleben und ihre Folgen in einer breiteren Perspektive betrachtet werden. Intensivmediziner/-innen, Psychiater/-innen, Soziologen/Soziologinnen, Epidemiologen/Epidemiologinnen oder Ökonomen/Ökonominnen sowie vor allem die breite Öffentlichkeit richten ihr Augenmerk auf gänzlich andere Aspekte des Seuchengeschehens als sie das Molekulare bietet und kommen daher zu anderen Folgerungen, wie mit der Seuche und folglich auch mit dem Virus umzugehen ist. Der genetische Virusnachweis rückt für sie in den Hintergrund oder ist ggf. sogar irrelevant. Paradigmatisch steht hier die spätestens seit September 2020

1 Die PCR ist eine Möglichkeit, spezifisch bestimmte Abschnitte eines genetischen Materials zu vervielfältigen und somit nachweisbar zu machen.

2 Siehe unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html;jsessionid=149C2C54C9D26381AF48C8F6C2695729.internet081?nn=13490888#doc13490982bodyText4 [27.02.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

geführte Debatte, ob Menschen *an* oder *mit* dem Coronavirus sterben (Viglione, 2020). Hinter dieser Frage steht die alltagsweltliche Forderung, die reine und wenig aussagekräftige Ziffer von Coronatoten zu differenzieren; ferner sollen der reine Virusnachweis und die dazu genutzten Methoden in einen gesellschaftlichen Zusammenhang gestellt werden.

Auch Historiker/-innen und Medizinhistoriker/-innen haben sich vielfach und vielerorts in unterschiedlichen Medien zur aktuellen Pandemie geäußert. In Zeiten von Pandemien gilt die Geschichte als Sinngeberin: der Blick darauf, wie frühere Zeiten mit Seuchen umgegangen sind, hilft bedrohliche Unwägbarkeiten, bedrohliche Kontingenzen zu reduzieren. In diesem Sinne möchten wir in diesem Essay für neue Ansätze in der Seuchengeschichte plädieren, um einen zwar multiperspektivischen, aber zugleich integrativen Blick auf das Seuchengeschehen zu richten, so wie es für die Gegenwart gefordert wird.

Grundlage unserer Gedanken ist, dass die Geschichte von Seuchen notwendig aus verschiedenen Dimensionen betrachtet werden muss. Auf dieser Basis wollen wir die Idee eines globalen und vernetzten Zugangs zur Geschichte der Seuchen ins Zentrum rücken. Wegweisend für unsere Gedanken sind das Verhältnis von Natur und Kultur, der Austausch und Verkehr zwischen den verschiedenen Räumen und dies auf der Basis der sich stets wandelnden Grundlagen von Produktion und Reproduktion. Der weltweite Zusammenhang von Natur, Kultur und modernen Seuchen sowie der dazu passende methodische Ansatz nahtloser Netzwerke bilden den Schluss und das Fazit unserer Gedanken und Vorschläge.

20.1 Integrierte Ansätze und ein neuer Blick auf die Geschichte angesichts einer gegenwärtigen pandemischen Krise

In einer Zeit, in der scheinbar sichere Annahmen ständig revidiert werden müssen, erscheint die Geschichte als ein Hort historisch geronnener Handlungsoptionen: Historische Erfahrungen bilden die Grundlage unseres heutigen Gesundheitswesens (Fangerau/Labisch, 2020). Der genetische Virentest ist dabei ein epistemologisch zentrales und anregendes, historisch aber nur bedingt relevantes Verfahren. Zum Verständnis des gesellschaftlichen Umgangs mit früheren Seuchen trägt ein molekularbiologischer Nachweis – wie übrigens alle modernen Nachweise von Krankheitserregern – nur wenig bei: dies muss hier deshalb deutlich gemacht werden, weil gelegentlich der Anspruch erhoben wird, die Geschichtsschreibung paläopathologisch und molekulargenetisch

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

revolutionieren zu wollen (Meier, 2020; Mordechai et al., 2020). Ein Beispiel: die vor einigen Jahren erfolgte biologische Identifikation des Erregers des „Schwarzen Todes" (Spyrou et al., 2016) hilft nur höchst bedingt, die Geschichte dieser säkularen Seuche in ihrem unmittelbaren Wirken und ihren langfristigen Folgen zu verstehen (dazu Bergdolt, 1989 und 1994). Der retrospektive Beweis spezifischer Krankheitserreger ist lediglich ein Baustein unter vielen anderen, um frühere Infektionskrankheiten und Seuchen in ihrem gesamten Ausmaß zu erfassen (Labisch, 2018). Und diese Grenzen biologischer oder medizinischer Aussagen gelten notwendig auch für das aktuelle Seuchengeschehen.

Zwischen biologischem Virusnachweis und kultureller Reaktion scheint somit aktuell wie historisch ein Graben zu klaffen: Die Biologie und das Virus als natur- bzw. lebenswissenschaftlich essentialisierte Entität stehen als unbeherrschte Natur auf der einen, die Menschen und Gesellschaften stehen mit ihrer Kultur, ihrem Sozialleben und den dadurch definierten Handlungsspielräumen auf der anderen Seite. Diese Handlungsspielräume wiederum lassen sich weiter in Systeme wie Politik, Wissenschaft, Technik oder Kultur ausdifferenzieren, die wiederum unabhängig voneinander betrachtet werden können.

Indes reicht eine solche Trennung von diversen menschlichen Handlungsspielräumen und naturbedingten Kontexten weder für eine historische noch für eine soziologische Analyse aus, und zwar nicht einmal dann, wenn sich die Geschichtsschreibung oder die Soziologie auf den Bericht über eines dieser Systeme beschränken. Darauf haben seit einem Jahrhundert gerade Medizinhistoriker/-innen oder Philosophen/Philosophinnen immer wieder hingewiesen. Der Ansatz von Ludwik Fleck, Wissenschaft als sozial bestimmte, disziplinierte Interpretation von beobachteter Umwelt aufzufassen (Fleck, 1980 [1935]), steht hier ebenso exemplarisch wie das Angebot von Bruno Latour, die Mobilisierung und Beschreibung der Welt als Zusammenspiel menschlicher und dinglicher Handlungen und Handlungsangebote zu begreifen (Latour, 1995 und 2002).

Soweit wir die durch SARS-CoV-2 bzw. Covid-19 ausgelöste Pandemie bislang überhaupt verstehen, handelt es sich in vielerlei Hinsicht um ein teils zwar bekanntes, teils aber auch neues Geschehen, das nur aus einer integrativen Perspektive erfasst werden kann. So weist die aktuelle Pandemie in ihrem Ablauf, ihrer gesellschaftlichen Verarbeitung, ihren sozialen Konsequenzen, ihrer politischen Kommunikation und medizinischen Antwort viele Parallelen zu historischen Pandemien auf. Gleichzeitig trifft sie auf eine völlig andere Gesellschaft in einer anders vernetzten Welt als vergangene, vergleichbare Pandemien. Nicht nur sind Raum und Zeit seit z. B. der Poliopandemie der 1950er Jahre – metaphorisch gesprochen – weiter geschrumpft. Auch die veränderten politischen Verhältnisse oder die neuen Möglichkeiten der digitalen Kommunika-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

tion und Datenverarbeitung (siehe Winkler/Prainsack, Kap. 17, zu Big Data in der personalisierten Medizin) tragen zu einer Andersartigkeit der heutigen Pandemien bei. Diese auf den ersten Blick wenig revolutionäre Erkenntnis ermöglicht es aber der Geschichtsschreibung, auf die Geschichte von anderen Seuchen einen neuen und vielleicht anderen Blick zu werfen, um den gesamten Ereignisraum von den Ursachen, unter denen neue Erreger entstehen, über die weltweite Ausbreitung bis hin zu den Auswirkungen vor Ort zu erfassen.

20.2 Natur, Kultur und ökologische Räume

Den ersten Ansatz bzw. die Grundlage für eine integrative und damit getrennte Perspektiven wieder zusammenführende Geschichte von Seuchen bildet der Wirkzusammenhang von Natur und Kultur. Für eine solche Sichtweise ist ein interpretativer Kultur- bzw. Naturbegriff hilfreich, der Kultur nicht als Gegenstück von Natur und vice versa begreift, sondern die zeitlich gebundene jeweilige Interpretation dessen, was als Natur und Kultur begriffen wird, in den Mittelpunkt rückt. In ein solches Verständnis eingeschlossen ist die Idee, dass die Menschen zwar selbst Subjekte der Natur sind, ihnen die Natur zugleich aber als Objekt gegenübersteht. Menschen interpretieren diese Natur als das Andere, nicht von ihnen Gemachte. Dabei übersehen die Menschen, dass sie diese Natur im Moment des Kontaktes auch über die Distanz hin schon benannt und damit eingeordnet und für den menschlichen Handlungsraum erschlossen haben. Auf den Prozess, dasjenige zu erschließen, zu interpretieren und letztlich zu benennen, was Menschen als Krankheit begreifen, wirken Kultur und Gesellschaft ein. Charles Rosenberg hat für dieses Vorgehen den Begriff des „framing" vorgeschlagen. Krankheiten können demnach nicht als rein biologische, als rein kulturelle oder als rein soziale Konstrukte gesehen werden. Vielmehr greifen im Prozess des Deutens und des Definierens, des Eingrenzens eines bestimmten Namens (Benamung), Natur und Kultur ineinander (Rosenberg, 1989 und 1992). Kognition, Emotionen, Körpersensationen und kollektive kulturelle Konventionen interagieren bei der Entwicklung von Krankheitskonzepten (Fangerau et al., 2009).

Diese anthropologische Erzählung von einer Natur, deren Sein und Benamung vom Menschen abhängt, muss für eine historische Untersuchung handhabbar gemacht werden. Hierzu kann das Modell ökologisch ausgeglichener Räume dienen: In diesen Räumen besteht ein labiles Gleichgewicht zwischen Natur und Kultur einschließlich sämtlicher tierischer – selbstredend inklusive menschlicher – und pflanzlicher Lebewesen samt den bekannten und durchlebten, damit gleichsam „enkulturierten" Krankheiten. „Enkulturiert" meint in diesem Zusammenhang, dass die Menschen von der Geburt an

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

zunächst unbewusst, dann bewusst in bestimmte Deutungs- und Handlungsmuster – und damit eben auch in kulturspezifische Deutungen von Gesundheit und Krankheit – hineinwachsen. George Rosen schrieb in diesem Sinne 1947:

> Gesundheit und Krankheit sind Ausdruck einer sich verändernden Beziehung zwischen den verschiedenen Teilen des Körpers sowie zwischen dem Körper und der äußeren Umgebung, in der er ‚ist'. Als biologisches Phänomen werden die Ursachen von Krankheiten im Bereich der Natur gesucht, aber beim Menschen hat Krankheit noch eine andere Dimension. Nirgends erscheint menschliche Krankheit als ‚reine Natur'; vielmehr werden Krankheiten immer durch soziale Aktivität und die durch sie geschaffene kulturelle Umgebung vermittelt und modifiziert. (Rosen, 1947)[3]

Diese Austausch-, Vermittlungs- und Aushandlungsbeziehung zwischen Natur, sozialer Aktivität und kultureller Umgebung lässt sich bildlich mit dem Konzept von Biosphären beschreiben. So wie unterschiedliche Lebensräume aufeinander einwirken und sich gegenseitig beeinflussen, so stellt sich eine Form von Gleichgewicht zwischen Krankheit als „reiner Natur" sowie ihren sozialen und kulturellen Deutungsräumen ein. Das Konzept ausgeglichener Biosphären orientiert sich an allen Floren und Faunen (z. B. invasive Pflanzen- und Tierarten), die sämtlich in einem regen und ggf. folgenschweren Austausch stehen.

Auf Basis eines solchen Ansatzes lassen sich folgende Szenarien für Seuchengeschehen von ihrem Ursprung bis zu ihrer Ausbreitung aufstellen:

- Das – immer labile – ökologische Gleichgewicht wird von innen heraus gestört – beispielsweise durch urbane Verdichtungen, durch Ausweiten der Landwirtschaft und gemeinsame Tierhaltung verschiedener Arten etc. (Beispiele bieten neue urbane Zonen, z. B. in China, mit massiven Problemen der Ver- und Entsorgung; Eindringen der Landwirtschaft in (Ur-)Wälder in tropischen Zonen Afrikas oder Brasiliens; Verschieben der Grenzen des Zusammenlebens von Mensch und Tier).
- In ökologisch ausgeglichene Räume dringen Menschen ein, die mit den ebendort enkulturierten Krankheiten bis dahin keinen Kontakt hatten (Beispiele bieten orts-

3 Übersetzt durch die Autoren. Original: „Health and disease are expressions of changing relationships between the various components of the body, and between the body and the external environment in which it has its being. As a biological phenomenon, the causes of disease are sought in the realm of nature; but in man disease has still another dimension. Nowhere does human disease occur as ‚pure nature'; instead it is ever mediated and modified by social activity and the cultural environment which such activity creates."

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

gebundene typische Krankheitserreger [z. B.: Typhus; Malaria] oder die Invasion der Europäer in verschiedenen Phasen der Kolonialisierung; migrierende Bevölkerungen).

- Krankheitserreger werden in andere ökologische Zonen getragen und äußern sich hier in einzelnen Infektionen, in Epi- und möglicherweise in Pandemien (dies können bekannte Erreger sein, wie z. B. Cholera, oder bis dato unbekannte Erreger, die so genannten „new emerging diseases" etc., beides bei unvorbereiteten Immunsystemen als „virgin soil epidemics" besonders ausgeprägt).

Kommt es in einer Gesellschaft zu bis dahin unbekannten Krankheitsphänomenen, wird in einem gesellschaftlichen Aushandlungsprozess eine neue Krankheit definiert. Mit dem Erstarken einer technologisch ausgerichteten Medizin, deren Konzeption darin besteht, dass das Körpergeschehen naturwissenschaftlich erklärt und technisch kontrolliert werden kann,[4] spielen Naturwissenschaften und Medizin in dem Prozess des Aushandelns eine immer bedeutendere, wenngleich niemals die einzige Rolle. Die eingangs geschilderte molekulargenetische Definitionsmacht über den Virusnachweis bietet ein aktuelles Beispiel. Schließlich veranlasst – wiederum als Beispiel – SARS-CoV-2 als benamte Natur die Menschen zu Gegenreaktionen, die tief gesellschaftlich verwurzelt sind. Verschiedene Kulturen und Zivilisationen handeln natürlich – sprich: selbstverständlich[5] – unterschiedlich.

Bei allen Zusammenhangsgeschichten sollte indes eines deutlich sein: Ein Gleichgewicht zwischen den Sphären der außerhalb des Menschen stehenden Natur, seiner als Biologie begriffenen Verfasstheit sowie dem menschlichen sozialen und kulturellen Handeln ist nie stabil, sondern muss stets neu ausgeglichen werden. Selbst dann, wenn eine Krankheit als „besiegt" erscheint, ist das nur eine Momentaufnahme in einem langfristigen Versuch, ein Gleichgewicht zwischen Natur und Mensch zu finden. So würden die angeblich beherrschten Pocken bzw. viele angeblich beherrschte endemische Krankheiten wieder virulent, falls die Erreger freigesetzt würden – wie die in Atlanta oder Novosibirsk gelagerten Pockenviren – oder falls die Krankheitserreger Resistenzen entwickeln, wie etwa die methycillinresistenten Staphylococcen, die für die gefürchteten nosokomialen (im Krankenhaus auftretenden) Infektionen verantwortlich sind.

4 Zu Konzepten der Medizin vgl. grundlegend Karl Eduard Rothschuh (1978).

5 Arnold Gehlen weist in seiner Institutionenlehre darauf hin, dass der in gesellschaftlichen Bezügen umgangssprachlich verwandte Begriff „natürlich" nicht „Natur" meint, sondern das gesellschaftlich und damit „selbstverständlich" Gegebene, dem gleichsam eine „natürliche" Notwendigkeit zugeordnet wird; vgl. u. a. Gehlen (1956).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Ein solcher Zugang, der das Mensch-Natur-Verhältnis als unauflöslichen Wirkzusammenhang versteht, bietet einen möglichen Einstieg in die Seuchengeschichte.

20.3 Verkehr

Der zweite Ansatz, den es in neuer Weise zu beachten gilt, fokussiert den Verkehr von Menschen und Waren in seinem historischen Wandel. Die bisherige Historiographie bietet hier bekannte Ausgangspunkte: die großen historischen Seuchenzüge – vom „loimos" (altgriechisch für „Pestilenz", „Seuche") eines Thukydides 430 BCE in Athen über die Antoninische (ab 165 CE), die Cyprianische (ab 250 CE) oder die Iustinianische Pest (ab ca. 6. Jh. CE) – haben sich schon immer über Handelswege verbreitet. Dies ist von Jahr zu Jahr nachzuverfolgen am unaufhaltsamen Voranschreiten des „großen Sterbens", das als „Schwarzer Tod" seit 1330 CE von Zentralasien aus seinen Weg nahm. Aber erst die im Zuge der Eroberung der Welt permanent anwachsenden globalen Handelsnetze haben zu einem „Columbian Exchange" (Crosby, 1972) und schließlich zu einer „unification microbiénne du monde" geführt (Le Roy Ladurie, 1973): Denn die „Entdeckung Amerikas" führte dazu, dass nicht nur Menschen, sondern auch Tiere, Pflanzen und eben auch Krankheiten und vieles andere mehr zwischen den Kontinenten ausgetauscht wurden – und dies wiederum hatte zur Folge, dass letztlich die ganze Welt mikrobiell vereinheitlicht und so in ihren Krankheitserregern vereint wurde.

Tatsächlich besteht dieser Zusammenhang zwischen Verkehr und Seuchen, soweit sich die Geschichte zurückverfolgen lässt (McNeill, 1976) – und ist darüber hinaus bereits in den unterschiedlichen Kulturräumen der Erde angelegt (Diamond, 1997). Erst in Zeiten der Industrialisierung und des Imperialismus und der damit einhergehenden „Verwandlung der Welt" (Osterhammel, 2009) kam es mit dem weltweiten zügigen Austausch von Massengütern und Menschenmassen auch zu einem regelmäßigen weltweiten Austausch von Krankheitserregern – seinerzeit maßgeblich durch den Schiffsverkehr. Die „skandalisierten" Seuchen der Industrialisierung wurden die pandemischen Züge der Cholera. „Skandalisiert" heißt, dass die öffentliche Wahrnehmung, die Diskussion und die Folgen einer Krankheit oder Seuche in einem eklatanten Missverhältnis zu ihrer tatsächlich vergleichsweise geringen epidemiologischen Bedeutung stehen. Jedoch haben die damaligen Wissenschaftler/-innen und Politiker/-innen angesichts der Frage „Absperrung" oder „freier Verkehr" mit langfristigen und unvorstellbar teuren Maßnahmen dafür gesorgt, dass die Cholera auf ihre klassischen endemischen (regional beschränkten) Bereiche begrenzt wurde und durch entsprechende Maßnahmen weiterhin begrenzt wird. Der weltweit freie Verkehr von Menschen, Waren und Diensten war so sichergestellt. Die Industrialisierung wurde so die erste Hoch-Zeit der

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Denkfigur des „homo hygienicus“, in der sich ein medizinisch gedeuteter Anspruch an ein gesundes Verhalten und an gesundheitsgerechte Verhältnisse auch weltweit durchsetzte (Labisch, 1992).

Austausch und Verkehr, menschliche Reaktion und wirtschaftliche Überlegungen bieten also einen etablierten Zugang zur Seuchengeschichte, der aber in neuen Konstellationen mit dem Blick auf Natur, Kultur und ökologische Räume zu verbinden ist.

20.4 Technische Mittel der Produktion und Reproduktion

Vor dem Hintergrund von Natur und Kultur sowie von Austausch und Verkehr bilden die jeweils zeitgemäßen Bedingungen von Produktion und Reproduktion einen dritten zentralen Baustein für eine integrative Seuchengeschichte.

Die materielle Grundlage der aktuellen Produktionsweise sind automatisierte Techniken und die Datenverarbeitung. So wie Kohle und Dampf im 19. und 20. Jahrhundert die vormals begrenzte animalische Kraft ins Unermessliche steigerten, erweitert die Datenverarbeitung seit Ende des 20. Jahrhunderts die Rechen- und in Anfängen sogar die intelligenten Hirnleistungen des Menschen: Gentechnik ist ohne Datenverarbeitung undenkbar (zu genetischen Daten im Kontext der Gendiagnostik siehe Mundlos, Kap. 4; zum Kontext somatische Gentherapie siehe Fehse, Kap. 6). Die Globalisierung einer die gesamte Welt umspannenden Konnektivität von Rechnern, Servern und Netzwerken in sämtlichen Produktions- und Reproduktionsbereichen schreitet unaufhaltsam voran. Damit geht einher, dass sich die Menschen über die gesamte Welt ausbreiten und so bis dahin ausgeglichene Biosphären permanent herausfordern und durch den regen internationalen Verkehr miteinander verbinden.

Jüngst hat der Historiker Mark Honigsbaum auf der Basis seiner Intepretation des Zusammenspiels von Natur und Kultur gezeigt, wie Seuchen – darunter Influenza, Legionärskrankheit/Sick Building Syndrom, Aids, SARS, Ebola, Zika und Covid-19 – jeweils in der Auseinandersetzung von Politik, Wirtschaft, Medien, Sprache und nicht zuletzt auch Wissenschaft und Medizin (samt ihren Produktionsmitteln) zunächst wahrgenommen und in einem gesellschaftlichen Diskussionsprozess behandelt werden (Honigsbaum, 2020; Matthews, 2020). Dabei macht nicht etwa das Virus, was es will, es tritt aber als ein unabweislicher Akteur in Erscheinung, auf den reagiert werden muss: Der neue Akteur wird möglichst eliminiert oder es wird wie bei anderen Krankheiten, z. B. Influenza, ein neues Gleichgewicht im Sinne einer Akzeptanz des Erregers und der durch ihn hervorgerufenen Todesfälle hergestellt und toleriert.

Kulturell geprägte Kommunikationsweisen und -mittel bedingen also, was von dem Virus in welcher Weise die Wahrnehmungsschwelle überschreitet, ob also am Ende das

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Virus oder doch eine mit ihm einhergehende Erscheinung in das Zentrum der Diskussion gerät und gleichsam skandalisiert wird.

20.5 Globale Geschichte

Auf das gestörte Gleichgewicht von Natur und Kultur unter dem Aspekt der Globalisierung ist zuerst von Laurie Garrett 1994 mit „The Coming Plague: Newly Emerging Diseases in a World out of Balance" hingewiesen worden. Andere – etwa S. Harris Ali und Roger Keil (Ali/Keil, 2008) oder David Quammen (2012) – setzten diese Reihe fort. Die hier angerissenen Beispiele schließen an diese Arbeiten an und zeigen, dass es weniger darauf ankommt, eine Konzeptgeschichte, Wirtschaftsgeschichte, Politikgeschichte, Sozialgeschichte oder Institutionengeschichte der Seuchen oder der öffentlichen Gesundheitssicherung zu schreiben. Denn alle diese Bereiche hängen nicht nur zusammen, sondern sie interagieren miteinander.

Marc Harrison (2015) schlussfolgert in einem energischen Plädoyer für einen globalen Ansatz in der Seuchengeschichte, dass

> global über Krankheit zu denken mehr bedeutet, als die Bewegungen von Pathogenen oder sogar relativer Immunität zu betrachten. Krankheit ist ein kraftvoller Agent des Wandels, aber sie wirkt nie in einem Vakuum und es ist zu einfach, sie als einen Treiber der Globalisierung zu betrachten.
> Es ist notwendig, die Dynamiken zu identifizieren, die pathogene Verbindungen hervorbringen und die dabei gleichzeitig die sozialen und natürlichen Umwelten verändern, in die Pathogene und Vektoren eingeführt werden. Nur so können wir die unterschiedlichen Auswirkungen von Krankheiten und ihre langfristigen Folgen beurteilen.[6]

Es gibt also vor dem generellen Hintergrund von Natur und Kultur essenzielle, zusammenwirkende Zugangswege für eine globale Seuchengeschichte:

6 Übersetzt durch die Autoren. Original: „[...] that thinking globally about disease means more than considering the movement of pathogens or even relative immunity. Disease is a powerful agent of change, but it never operates in a vacuum and to regard it as a force of globalization is simplistic. It is necessary to identify the dynamics that forge pathogenic connections and that simultaneously transform the social and natural ecologies into which pathogens and vectors are introduced. Only in this way can we account for the differential impact of disease and its longer term consequences."

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

- Das dynamische Verhältnis von Natur und Kultur ist die (meta-)theoretische Grundlage. Veränderungen in lokalen und regionalen Biosphären und der Austausch zwischen Biosphären sind in einem globalen Zusammenhang empirisch zu erheben.
- Der sozial und kulturell bedingte wissenschaftliche und gesellschaftliche Aushandlungsprozess, der zur Benamung und Inszenierung von zunächst unbekannten Krankheitsursachen und -erregern führt, ist ebenso zu untersuchen wie die mit seinem Auftreten einsetzenden kulturell bedingten Gegenmaßnahmen.
- Effekte einer weltweiten Verdichtung und damit einer weltweiten Neugestaltung und Störung von Biosphären durch die Globalisierung sind ebenso in eine Geschichtsschreibung einzuschließen wie technische Mittel der Produktion und Kommunikation.

Diese empirischen Ansätze können – notwendig immer im Gesamtzusammenhang gesehen – in weiteren Schritten auf einzelne Regionen, Krankheiten oder weitere definierte Fragestellungen hin spezifiziert werden. Diese Liste schließt ebenso Techniken der Inszenierung von Natur, wie sie etwa mit der genetischen Sequenziertechnik in Erscheinung getreten sind, wie auch subjektive wirtschaftliche oder politische Interessen ein. Der globale Ansatz erschließt sich dadurch, dass ein Seuchengeschehen nicht etwa welthistorisch in gleicher Weise die gesamte Erde einnimmt, sondern dass ein spezifiziertes Geschehen in seinem globalen Zusammenwirken untersucht und dargestellt wird.

20.6 Fazit: Globale und vernetzte Geschichte

In einer globalen Seuchengeschichte können diese empirischen Ansätze jeweils Knoten in einem nicht gewichteten Netz von interagierenden Faktoren sein. 1986 hat der Technikhistoriker Thomas Hughes die Idee des „seamless web", des übergangs- oder nahtlosen Netzes, ins Spiel gebracht. Mit diesem Ansatz ging es ihm darum, der Technikgeschichtsschreibung ein Instrument an die Hand zu geben, das sie von einer Fokussierung auf soziale Konstruktionen einerseits und von einem essenzialisierenden Biologismus sowie einer Konzentration auf Technik als angewandtes Wissen andererseits befreit (Hughes, 1986). Sein Vorschlag war, unter Bezugnahme auf Bruno Latours Akteur-Netzwerk-Theorie verschiedenste Zugangsweisen zu einer (Technik-)Geschichte als nahtlos ineinandergreifende und miteinander agierende Akteure zu analysieren. Jüngst hat Karen Kastenhofer den Wert dieses Ansatzes am Beispiel des Next-Generation-Sequencing in der Covid-19-Diagnostik exemplifiziert (Kastenhofer, 2021).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Diese Idee möchten wir aufgreifen, dabei aber tatsächlich weniger einzelne menschliche Akteure oder nichtmenschliche Entitäten oder Objekte als Aktanten in den Mittelpunkt stellen. Vielmehr schlagen wir vor, den Zugang zu einer globalen Seuchengeschichte eher als netzwerkartig aufgebauten Ansatz zu begreifen, der keinen konkreten Anfang und kein Ende, aber auch keine führenden oder zu vernachlässigenden, sondern erst einmal gleichwertige Knoten hat, deren Gewichtungsverhälnisse sich dynamisch verschieben können. Die Knoten wiederum könnten den oben vorgeschlagenen drei Ansätzen folgen und entsprechende Themenbereiche, als gebündelte Themen wiederum Sphären konturieren. So kommen wir von Netzwerken, die Wissensentwicklungen als soziale Anerkennungsprozesse sichtbar machen (Fangerau, 2013), zu multimodalen Netzwerken, die Beziehungen und Einflüsse verschiedener Betrachtungsebenen in die Erklärung von Seuchengeschehen mit einbeziehen. Das bedeutet nicht, dass Kategorien der Komplexitätsreduktion oder erprobte denkökonomische Systematisierungen gänzlich aufgegeben werden sollen. Lebenswelt, das Virus als Aktant, Medien, Wissenschaft, Technologien, darunter selbstredend für unsere Zeit die Gentechnologie, Verwaltungshandeln, Ökonomie – alle diese Einstiegspunkte in eine sinngebende Geschichtsschreibung können erhalten bleiben. Sie sind aber als gleichwertige ungewichtete Knoten und ungerichtete Kanten des Netzwerks zu begreifen, das sich zwischen den oben vorgeschlagenen Zugangswegen zu einer globalen Seuchengeschichte aufspannt und dessen Teile nahtlos miteinander in einem zeitlich immer neu konturierten Gleichgewicht interagieren.

20.7 Literaturverzeichnis

Ali, S. H./Keil, R. (2008): Networked disease: Emerging infections in the global city. Blackwell, Oxford.

Bergdolt, K. (Hrsg.) (1989): Die Pest 1348 in Italien: fünfzig zeitgenössische Quellen. Manutius, Heidelberg.

Bergdolt, K. (1994): Der Schwarze Tod in Europa. Die Große Pest und das Ende des Mittelalters. Beck, München.

Crosby, A. W. (1972): The Columbian exchange: Biological and cultural consequences of 1492. Greenwood, Westport.

Diamond, J. (1997): Guns, germs, and steel. The fates of human societies. Norton, New York.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Fangerau, H. (2013): Evolution of knowledge from a network perspective: Recognition as a selective factor in the history of science. In: Fangerau, H. et al. (Hrsg.): Classification and evolution in biology, linguistics and the history of science. Concepts – methods – visualization. Steiner, Stuttgart: 11–32.

Fangerau, H./Labisch, A. (2020): Pest und Corona. Pandemien in Geschichte, Gegenwart und Zukunft. Herder, Freiburg.

Fangerau, H. et al. (2009): Vernetztes Wissen: Kognitive Frames, neuronale Netze und ihre Anwendung im medizinhistorischen Diskurs. In: Fangerau, H./Halling, T. (Hrsg.): Netzwerke. Allgemeine Theorie oder Universalmetapher in den Wissenschaften? Ein transdisziplinärer Überblick. Transcript, Bielefeld: 29–48.

Fleck, L. (1980): Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache. Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv. Suhrkamp, Frankfurt am Main.

Garrett, L. (1994): The coming plague. Newly emerging diseases in a world out of balance. Farrar, New York.

Gehlen, A. (1956): Urmensch und Spätkultur. Philosophische Ergebnisse und Aussagen. Athenäum, Heidelberg.

Harrison, M. (2015): Reframing the history of health, medicine, and disease. In: Bulletin of the History of Medicine 89(4): 639–689.

Honigsbaum, M. (2020): The pandemic century. A history of global contagion from the Spanish Flu to Covid-19. Penguin, Cambridge.

Hughes, T. P. (1986): The seamless web: Technology, science, etcetera, etcetera. In: Social Studies of Science 16(2): 281–292.

Kastenhofer, K. (2021): The seamless web of next generation sequencing and Covid-19. In: TATuP 30(2): 18–23. Unter: https://www.tatup.de/index.php/tatup/article/view/6894 [27.10.2021].

Labisch, A. (1992): Homo hygienicus. Gesundheit und Medizin in der Neuzeit. Campus, Frankfurt am Main.

Labisch, A. (2018): Molecular historiography – neue Gegenstände und neue Methoden einer neuen Geschichtsschreibung? In: NTM Zeitschrift für Geschichte der Wissenschaften, Technik und Medizin 26: 1–16.

Latour, B. (1995): Wir sind nie modern gewesen: Versuch einer symmetrischen Anthropologie. Akademie-Verlag, Berlin.

Latour, B. (2002): Die Hoffnung der Pandora: Untersuchungen zur Wirklichkeit der Wissenschaft. Suhrkamp, Frankfurt am Main.

Le Roy Ladurie, E. (1973): Un concept: l'unification microbiénne du monde (XIV.-XVII. siècles). In: Schweizerische Zs. für Geschichte 23: 627–696.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Martin, M./Fangerau, H. (2021): Evidenzen der Bilder. Visualisierungsstrategien in der medizinischen Diagnostik um 1900. Steiner, Stuttgart.

Matthews, A. (2020): Review of Mark Honigsbaum (2020). The pandemic century. A history of global contagion from the Spanish Flu to Covid-19. In: Postdigital Science and Education 2: 1006–1014. DOI: 10.1007/s42438-020-00170-z.

McNeill, W. H. (1976): Plagues and peoples. Anchor, New York.

Meier, M. (2020): The ‚Justinianic Plague': An „Inconsequential Pandemic"? A Reply. In: Medizinhistorisches Journal 55(2): 172–199.

Mordechai, L. et al. (2020): Quantitative analysis and plagued assumptions: A response to Mischa Meier. In: Medizinhistorisches Journal 55(3): 290–293.

Osterhammel, J. (2009): Die Verwandlung der Welt. Eine Geschichte des 19. Jahrhunderts. Beck, München.

Quammen, D. (2012): Spillover animal infections and the next human pandemic. Norton, New York.

Rosen, G. (1947): What is social medicine? A genetic analysis of the concept. In: Bulletin of the History of Medicine 21: 674–733.

Rosenberg, C. (1989): Disease in history: Frames and framers. In: The Milbank Quarterly 67(S1): 1–15.

Rosenberg, C. (1992): Introduction. Framing disease: Illness, society, and history. In: Rosenberg, C./Golden, J. (Hrsg.): Framing disease. Studies in cultural history. Rutgers University Press, New Brunswick: xiii–xxvi.

Rothschuh, K. E. (1978): Konzepte der Medizin in Vergangenheit und Gegenwart. Hippokrates, Stuttgart.

Spyrou, M. A. et al. (2016): Historical Y. pestis genomes reveal the European Black Death as the source of ancient and modern plague pandemics. In: Cell Host Microbe 19(6): 874–881.

Viglione, G. (2020): How many people has the coronavirus killed? In: Nature 585(7823): 22–24.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Wolfgang van den Daele und Inge Broer

21. Rückblick auf die Grüne Gentechnik in Europa

21.1 Zusammenfassung

Die Grüne Gentechnik ist in Europa durch restriktive Regulierung und ein feindliches Meinungsklima erstickt worden. Die Regulierung wird mit Risikovorsorge begründet: Sie soll vor „schädlichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt" (Art 4, Abs. 1 der Richtlinie 2001/18/EG) schützen. Es gibt jedoch trotz umfangreicher Sicherheitsforschung bis heute keine Anhaltspunkte dafür, dass gentechnisch veränderte (= transgene) Pflanzen (GVP) schädlicher oder unsicherer sein könnten als konventionell gezüchtete neue Pflanzen. Diese werden aber weit weniger restriktiv reguliert und geprüft, ohne dass dies erkennbar zu Problemen geführt hat.

Im öffentlichen Bewusstsein und in der Politik spielt diese Tatsache allerdings keine erhebliche Rolle. Nicht zuletzt die Kampagnen von zivilgesellschaftlichen Umwelt- und Verbraucherorganisationen haben ein stabiles Meinungsklima erzeugt, das der Akzeptanz der Grünen Gentechnik entgegensteht. Dass transgene Pflanzen und daraus entwickelte Produkte deshalb ein *besonderes Risiko* bergen, weil sie gentechnisch erzeugt sind, gilt als ausgemacht. Stabilisiert wird das feindliche Meinungsklima durch Assoziation der Gentechnik mit Hintergrundmotiven des ‚Unbehagens' an der Moderne: dass die Gesellschaft der Technikdynamik ausgeliefert ist, die sie selbst erzeugt; dass globale Konzerne sich politischer Kontrolle entziehen; dass die etablierten Produktions- und Konsummuster die ökologische Stabilität untergraben, dass die Menschen der Natur entfremdet werden (zur Bedeutung des nicht erkennbaren Nutzens für Verbraucher in diesem Kontext siehe Hampel et al., Kap. 24). Die Politik folgt eher der Risikowahrnehmung in der Gesellschaft als der Risikoprüfung in der Wissenschaft. Und sie hat dafür in Deutschland höchstrichterliche Billigung bekommen. Das Bundesverfassungsgericht hat die restriktive Regulierung unter Verweis auf den Widerstand in der Bevölkerung mit dem Vorsorgeprinzip gerechtfertigt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Die gesellschaftliche und politische Blockade der Grünen Gentechnik ist eine Abkehr vom liberalen Innovationsregime: Eine neue Technik wird blockiert, weil sie mehrheitlich nicht gewollt ist. Das kommt den Kritikern weit entgegen. Dem Selbstlauf gesellschaftlicher Evolution wird der Primat der Politik entgegengesetzt. Man kann dies als Demokratiegewinn verbuchen. Aber es hat erhebliche Kosten: Man gewinnt nichts für den Schutz der menschlichen Gesundheit und die Integrität der Umwelt und verbaut sich den Zugang zu technischen Optionen, die dazu beitragen können, die etablierte Landwirtschaft produktiver und zugleich ökologisch nachhaltiger zu machen.

21.2 Die ‚Normalisierung' von Risiken und Ungewissheiten durch Vergleich

In der Europäischen Union dürfen GVP nur angebaut und deren Produkte nur vermarktet werden, wenn sie Zulassungsprüfungen überstanden haben, die direkte, indirekte und „kumulative langfristige Auswirkungen" auf die Gesundheit des Menschen und die Umwelt erfassen. Für die Umwelt sind u. a. mögliche Auswirkungen auf „Flora und Fauna, die Bodenfruchtbarkeit, den Abbau von organischen Stoffen im Boden, die Nahrungs-/Futtermittelkette, die biologische Vielfalt, die Gesundheit von Tieren" zu untersuchen. Für die Gesundheitsprüfung sind Tests erforderlich die „toxische, allergieauslösende oder sonstige schädliche Auswirkungen" der GVP auf Menschen und Tiere ausschließen; 90-tägige Fütterungsversuche an Nagetieren gehören in der Regel dazu. Jede Zulassung ist befristet; sie gilt für maximal 10 Jahre. Und die in Verkehr gebrachten GVP müssen fortlaufend marktbegleitend überwacht werden.[1]

Keine vergleichbaren regulatorischen Hürden gibt es für den Anbau konventionell gezüchteter neuer Pflanzen und die Vermarktung ihrer Produkte. Der besonderen Regulierung von GVP liegt die Annahme zugrunde, dass solche Pflanzen mit besonderen Risiken, Unsicherheiten und Ungewissheiten behaftet seien. Der Vergleich mit herkömmlichen ohne Gentechnik erzeugten Pflanzen und Produkten spielt im Regelwerk der Zulassungsprüfungen eine große Rolle; er ist Methode der Wahl, um GVP-spezifische schädliche Auswirkungen zu identifizieren und einzuschätzen.[2] Im Ergebnis

1 Alle Angaben nach den Leitlinien der Europäischen Kommission zu Anhang II der RL 2001/18/EG; rechtlich verbindlich gemacht wurden die Leitlinien durch RL 2018/350 EG. Zur Regulierung in Europa siehe auch Dederer (Kap. 22).

2 Viele der für die Zulassung angeforderten Informationen (von der Invasivität der Pflanze bis zu den Landbautechniken) betreffen „Änderungen" gegenüber dem Status quo (siehe Fn. 1). Transgene Pflanzen müssen danach nicht besser sein als konventionell gezüchtete, sie dürfen nur nicht schlechter sein.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

hat dieser Vergleich aber zugleich die Prämissen der restriktiven Regulierung untergraben. Er hat die Annahme, dass Pflanzen deshalb, weil sie gentechnisch hergestellt werden, mit bisher nicht bekannten besonderen Risiken belastet sind, wissenschaftlich diskreditiert (siehe hierzu auch Clemens, Kap. 7).

So gerieten etwa in den Risikodiskussionen am ‚Runden Tisch', einer vom Wissenschaftszentrum Berlin 1992 organisierten partizipativen Technikfolgenabschätzung zu Kulturpflanzen mit gentechnisch hergestellter Herbizidresistenz, die Kritiker durch den Vergleich in erhebliche Argumentationsnot. Die von ihnen für die Möglichkeit besonderer Risiken bei GVP angeführten empirischen Indikatoren, theoretischen Hypothesen und Modelle sowie Schadensszenarien wurden von den anwesenden Pflanzenzüchtern fast immer mit dem Hinweis gekontert, dass die Situation bei konventioneller Züchtung dieselbe sei. Durch diesen Vergleich wurden die behaupteten besonderen Risiken der Gentechnik gewissermaßen ‚normalisiert' – und damit relativiert.[3] Das galt auch für unbekannte hypothetische Risikofaktoren, die man vielleicht aus der Unsicherheit über die möglichen Folgen eines Gentransfers ableiten, aber nicht vorhersehen kann. Auch für konventionell gezüchtete Pflanzen gilt:

- dass die in den Pflanzen vorhandenen toxischen oder allergenen Potenziale mobilisiert und erhöht werden können;[4]
- dass die neue Pflanze an Fitness gewinnen kann, was die Gefahr einer ‚Auswilderung' in die Umwelt erhöht;
- dass pflanzeneigene Gene durch horizontalen Gentransfer auf Bodenbakterien übertragen werden und sich im Boden anreichern. Das mag bei transgenen Pflanzen eher vorkommen, wenn Gensequenzen aus Bakterien eingeschleust worden sind. Die möglichen Folgen für das mikrobielle Bodenleben stellen aber kein relevantes Risiko dar, weil sie im Vergleich zu den massiven Fluktuationen, denen dieses durch

3 Zu diesen Diskussionen: van den Daele et al. (1996). Beteiligt waren neben Experten einschlägiger wissenschaftlicher Disziplinen, Pflanzenzüchter und Vertreter von Saatgutfirmen und von zivilgesellschaftlichen Umwelt- und Verbrauchergruppen. (Die Verf. dieses Rückblicks waren ebenfalls beteiligt.) Grundlage der Diskussion war ein Gutachten des Freiburger Öko-Instituts, in dem unter Rückgriff auf den Stand der Wissenschaft (einschließlich der damals schon seit einer Reihe von Jahren laufenden Sicherheitsforschung) die Argumente der Risikokritik zusammengestellt waren.

4 Gentechnikspezifisch und ohne Vorläufer in der konventionellen Züchtung ist dagegen das Risiko, dass eine bislang harmlose Pflanze allergen wird, weil Gensequenzen aus nicht-verwandten Organismen übertragen werden, die ein allergenes Potenzial aufweisen. Das war bei Sojapflanzen mit Genen aus der Paranuss der Fall (siehe DFG, 2011: 68 ff.). Das Risiko liegt im Inhalt des übertragenen Gens, nicht in der gentechnischen Methode seiner Übertragung. Es ist vorhersehbar und muss durch die Zulassungsprüfung ausgeschlossen werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

die anerkannten landwirtschaftlichen Praktiken, etwa Pflügen, Fruchtwechsel oder Düngung, ohnehin ständig ausgesetzt ist, nicht ins Gewicht fallen;

- dass es durch Züchtungseingriffe regelmäßig zu unerwarteten (und oft unerwünschten) Änderungen der Pflanzeneigenschaften kommt. Diese werden im Nachhinein durch Selektion korrigiert;
- dass keine Risikoprüfung alles testet, was man testen könnte, und dass mangels geeigneter Methoden auch nicht alles testbar ist, was man testen möchte;
- dass es immer ungewiss und unsicher bleibt, ob es noch unbekannte Risikofaktoren gibt, die sich vielleicht erst auf lange Sicht auswirken, aber gegenwärtig unvorhersehbar sind und sich wirksamer Kontrolle entziehen.

Die Kritiker nahmen schließlich Zuflucht zu dem Argument, dass bei transgenen Pflanzen deshalb mit mehr und neuartigen möglicherweise risikoreichen Nebenwirkungen (pleiotropen Effekten) gerechnet werden müsse, weil es für die Integration von Genen aus artfremden, nicht-kreuzbaren Organismen keinen natürlichen Ort gebe. Gentechnische Eingriffe führten zu Störungen des genomischen Kontexts der Empfängerpflanze. Auch dieses Argument fiel dem Vergleich zum Opfer. Solche Kontextstörungen sind, wie die vielen unvorhersehbaren Änderungen der Eigenschaften und des Stoffwechsels der durch Kreuzung gewonnen Pflanzen belegen, nichts Gentechnikspezifisches und werden auch durch Transpositionen (Springen mobiler Gensequenzen) verursacht, die in allen Pflanzen natürlicherweise vorkommen.

Das naheliegende Fazit der partizipativen Technikfolgenabschätzung war an diesem Punkt: Es gibt weder empirische Hinweise noch auch nur ein theoretisches Modell dafür, dass neue Kulturpflanzen deshalb mit besonderen Risiken verbunden sein könnten, weil sie mit gentechnischen Methoden erzeugt worden sind. Wenn man gleichwohl dafür plädiert, sie vorsorglich zu verbieten, weil die Möglichkeit, dass es unbekannte Risiken gibt, die sich vielleicht erst in ferner Zukunft manifestieren, auch nicht widerlegt werden kann, müsste man konsequenterweise auch die konventionelle Pflanzenzüchtung verbieten – was natürlich niemand in Betracht gezogen hat. Dieser Befund gilt bis heute.

Umfangreiche Grundlagenforschung und die in vielen Ländern aufgelegten Programme der Sicherheitsforschung haben das Wissen um die Auswirkungen von gentechnischen Veränderungen von Pflanzen erheblich erweitert. Und wiederholt sind überraschende Forschungsergebnisse mit großer öffentlicher Resonanz als Beleg dafür ausgegeben worden, dass es die befürchteten besonderen Risiken transgener Pflanzen eben doch gebe. Keiner der angeblichen Belege hat sich bei wissenschaftlicher Prüfung

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

als belastbar/tragfähig erwiesen. Hier sind spektakuläre – aber nicht untypische – Beispiele:

Árpád Pusztai (1998): Unerwartete Toxizität transgener Kartoffeln

Einer der ersten Berichte über unerwartete schädliche Auswirkungen durch die Einführung von Transgenen kam aus dem *Rowett Research Institute* in Aberdeen. Árpád Pusztai hatte gentechnisch veränderte Kartoffeln, die ein ungiftiges Schneeglöckchenlektin produzierten, an 6 Mäuse verfüttert; zwei Kontrollgruppen erhielten konventionelle Kartoffeln, einmal mit und einmal ohne Zugabe des Lektins. Pusztai fand Auswirkungen auf die Gesundheit der Versuchstiere nach Verzehr der transgenen Kartoffeln, nicht aber nach Verzehr der Kartoffeln, denen das Lektin nur zugegeben war. Er folgerte daraus, dass der Transformationsprozess selbst der schädliche Faktor sei und nicht das neue Protein.[5]

Pusztais Bericht war unveröffentlicht und hatte keine Prüfung durch Peer Review durchlaufen. Die Royal Society nahm sein Experiment aber so ernst, dass sie es von einer Expertengruppe bewerten ließ. Diese kam zum Ergebnis, dass die von Pusztai vorgelegten Daten wegen erheblicher Mängel im experimentellen Design weder das Auftreten der behaupteten Effekte bestätigen können, noch irgendwelche Rückschlüsse auf deren Ursachen zulassen.[6] Gentechnisch veränderte Pflanzen werden seit 1997 angebaut und verfüttert. 2019 waren 74 % des weltweit angebauten Sojas und 31 % des Mais gentechnisch verändert.[7] Schädliche Einflüsse der Verfütterung sind bisher nicht bekannt geworden; sie hätten dem Anbau auch schnell ein Ende gesetzt.

Schmidt et al. (1999): Vergiftung von Nicht-Zielorganismen durch Toxine aus GVP

Eine Studie aus der Arbeitsgruppe von Angelika Hillbeck (ETH Zürich) zeigte 1999, dass Larven des 2-Punkt-Marienkäfers, die sich hauptsächlich von Blattläusen ernähren, eine erhöhte Mortalitätsrate aufweisen, wenn die Blattläuse Bt-Toxinen ausgesetzten waren (Schmidt et al., 2009). Bt-Toxine sind Eiweißstoffe aus dem überall vorhandenen Bodenbakterium *Bazillus thuringensis*; sie haben eine insektizide Wirkung und werden

5 Siehe unter: https://web.archive.org/web/20131002185109/http://www.rowett.ac.uk/gmo/ajp.htm [08.05.2021].

6 „Die Behauptung, die Rowett Daten belegten, dass das eingeführte Gen einen anderen immunologischen Effekt hat als einfach unveränderten Kartoffeln Lektine hinzuzufügen, lässt sich nicht halten. Ungeeignete statistische Tests sind auf die Daten angewandt worden, und wenn angemessene Vergleiche angestellt werden, gibt es keine interpretierbaren Differenzen." „Wegen des mangelhaften experimentellen Designs kann man schlechterdings nicht Sicheres über die Ursachen der kleinen Effekte sagen, die sich in der Studie ergaben" (The Royal Society, 1999; Übersetzung durch die Verf.).

7 Vgl. ISAAA-Report 55-2019.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

in vielen Kulturen eingesetzt, auch im ökologischen Landbau. Viele der weltweit angebauten transgenen Sorten sind so transformiert, dass sie selbst Bt-Toxine exprimieren, die vor Fressfeinden schützen sollen. Die ETH-Studie erregte öffentliches Aufsehen und war mit ein Grund, den Anbau von Bt-Mais in Deutschland zu verbieten (BVL, 2009). Die Züricher Studie wurde als Beweis dafür genommen, dass solche Pflanzen ökologisch schädlich sind, weil ihre Toxine auch Nicht-Zielorganismen (Nützlinge) angreifen.

Es wurde schnell klar, dass dieser Beweis nicht geführt worden war – und dass er auch im Studiendesign nicht angelegt war. Blattläuse können kein Bt-Toxin aufnehmen, indem sie am Bt-Mais saugen, weil dieses im Phloemsaft der Pflanzen gar nicht vorkommt. Die Autoren wählten daher Mehlmotteneier, die mit den Bt-Toxinen besprüht waren, als Ausgangspunkt. Damit analysieren die Experimente aber nicht die Auswirkung transgener Pflanzen, sondern die Spritzung mit Bt-Toxin. Darüber hinaus konnten die Ergebnisse dieser Experimente in einer vergleichbaren Studie einer anderen Arbeitsgruppe der ETH Zürich nicht reproduziert werden. Diese Studie fand keine Hinweise darauf, dass der 2-Punkt-Marienkäfer gegen Bt-Toxine empfindlich ist (Alvarez-Alfageme et al., 2011).

Gilles-Eric Séralini et al. (2012): Tumoren bei Ratten nach Fütterung mit transgenem Mais

Ein internationales Medienereignis und Thema hitziger öffentlicher Diskussion wurde eine 2012 in der Fachzeitschrift *Food and Chemical Toxicology* veröffentlichte Arbeit von Gilles-Eric Séralini und seiner Arbeitsgruppe. Danach hatte eine 2-jährige Fütterungsstudie ergeben, dass gentechnisch veränderter (herbizidresistenter) Mais häufiger als konventioneller Mais Tumoren bei Ratten erzeugt und deren Sterblichkeitsrate erhöht. Die EU-Kommission forderte ein Gutachten der EFSA an, und auch die deutsche Bundesregierung beauftragte das Bundesinstituts für Risikobewertung und das Bundesamt für Verbraucherschutz mit der Prüfung. Die Behörden und viele andere Wissenschaftler, die sich zu Wort gemeldet hatten, kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die Schlussfolgerungen der Séralini-Studie aufgrund der Schwächen im Design und in der statistischen Auswertung nicht begründet seien. Die EFSA bemängelte neben der zu geringen Gruppengröße (10 statt 50 Tiere) vor allem die Wahl des Rattenstamms, der für die Untersuchungen genutzt wurde. Die Stellungnahme zitiert mehrere Untersuchungen, nach denen diese Ratten auch ohne erkennbaren äußeren Einfluss nach 2 Jahren solche Tumoren entwickelten.[8]

8 In der abschließenden Bewertung konstatiert die EFSA (2012) lapidar: „EFSA kommt zu dem Ergebnis, dass die von Séralini et al. berichtete Studie nicht von zureichender wissenschaftlicher Qualität ist, um sie in die Sicherheitsprüfung einzubeziehen" (Übersetzung durch die Verf.).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Die Zeitschrift *Food and Chemical Toxicology* zog die Séralini-Studie 2013 als wissenschaftlich nicht haltbar zurück; Séralini hatte sich geweigert, das von sich aus zu tun. Um sämtliche Zweifel auszuräumen, beauftragte die EU ein großes interdisziplinäres Forscherkonsortium mit einer 2-Jahres-Studie zur Überprüfung der Séralini-Studie. Im Ergebnis konnten keine spezifischen Risiken des transgenen Mais festgestellt werden – egal ob mit oder ohne Applikation von Glyphosat (Steinberg et al., 2019). Wie zu erwarten ist, haben aber die Studien, die kein Risiko erkennen, nicht dieselbe Aufmerksamkeit erhalten, wie die Studie, mit der die Gruppe von Séralini das Risiko beschworen hatte.[9]

Eine letzte Runde der Auseinandersetzung über die möglichen besonderen Risiken transgener Pflanzen wurde 2020 zwischen einer deutsch/schweizerischen Projektgruppe von Aktivisten der Gentechnikkritik und den Fachgremien der EFSA ausgetragen.[10] Die Kritiker konstatieren gravierende Defizite der institutionalisierten Zulassungsprüfungen: „Die Behörden fahren eine ‚dont look, dont find'-Strategie, die die Grenzen des Wissens nicht beachtet und entscheidende Unsicherheiten nicht identifiziert" (Testbiotech, 2020a: 6). Im Ergebnis fordern sie eine Vervielfältigung der für die Zulassung erforderlichen Tests. Sie verweisen dafür auf die Fülle neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse darüber, welche molekularen Prozesse und Effekte durch den Gentransfer in den Empfängerpflanzen ausgelöst werden und zu welchen Auswirkungen in der biotischen und abiotischen Umwelt es durch die Interaktionen mit diesen Pflanzen kommen kann.[11] Diese Erkenntnisse erschließen eine Vielzahl neuer Parameter, Variablen und Konstellationen, die getestet werden können, um dem Verdacht nachzugehen, dass GVPs mit besonderen Risiken belastet sein könnten.[12] Eine Entlastung durch den Vergleich mit konventionell gezüchteten Pflanzen, bei denen entsprechende Unsicherhei-

9 Séralini hat seine Studie 2014 erneut veröffentlicht in der Open-access-Fachzeitschrift *Environmental Sciences Europe*, die dafür keinen peer review durchgeführt hat. 2015 erhielt er einen Whistle-Blower-Preis von gentechnikkritischen NGOs; weitere instruktive Informationen zu dem Fall unter: https://de.wikipedia.org/wiki/Seralini [08.05.2021].

10 Vgl. den Abschlussbericht und die tabellarische Übersicht für das Forschungsprojekt „Risk Assessment of Genetically Engineered Organisms in the EU and Switzerland" (= RAGES) von Testbiotech (2020a) und (2020b) und die Analyse von EFSA (2020).

11 In einem Teilprojekt zu herbizidresistenten Sojabohnen werden hierzu 41 Studien aufgelistet.

12 Testbiotech (2020b: T2): „Zusätzliche Studien sollten verlangt werden, z. B. Daten zu Stoffwechselprodukten, Daten, die extremere Umweltbedingungen repräsentieren, wie sie beispielsweise durch den Klimawandel verursacht werden, Daten, die weitere Flächen des kommerziellen Soja-Anbaus einbeziehen, mehr Daten zu Stressreaktionen unter kontrollierten Bedingungen und mehr Kriterien, die getestet werden müssen, die alle Teile der Pflanzen einschließen." Gefordert werden auch Fütterungsstudien mit ganzen Pflanzen: „Langfristige Fütterungsstudien über mehrere Generationen werden benötigt, um die Ungewissheiten substanziell zu verringern" (T3; Übersetzung durch die Verf.).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ten und Konstellationen seit jeher ungeprüft durchgehen (ohne dass dies erkennbar schädliche Auswirkungen gehabt hat), wird zurückgewiesen: Gentechnisch veränderte Pflanzen seien anders.[13]

Das Experten-Panel der EFSA hält in allen Punkten dagegen. Die etablierte Prüfungspraxis entspreche den weltweit anerkannten und praktizierten Standards und würde fortlaufend im Lichte der in der Wissenschaft anfallenden Erkenntnisse evaluiert und angepasst.[14] Es soll hier dahin gestellt bleiben, ob EFSA alle Einwände von RAGES plausibel entkräftet hat. Entscheidend für unseren Rückblick ist, dass die Kritiker in ihren Projekten keinen Hinweis dafür haben finden können, dass transgene Pflanzen erkennbar mit besonderen Risiken belastet sind, und dass sie auch keine Hypothesen formulieren konnten, die es plausibel machen, solche Risiken anzunehmen.[15] Die EFSA geht zu Recht davon aus, dass die Aktivisten von RAGES ein anderes Schutzziel verfolgen als die Gesetze der EU. [16] Sie wollen die Nutzung transgener Pflanzen nicht unter restriktiven Bedingungen zulassen, sondern bedingungslos verhindern. Tatsächlich würde die von ihnen geforderte Eskalation der Prüfungspflichten in der Praxis auf ein Zulassungsmoratorium hinauslaufen, von dem nicht absehbar ist, dass es jemals legitim beendet werden könnte. Mit Risikoargumenten können sie eine solche Strategie nicht rechtfertigen. Es bleibt bei dem Fazit: Gentechnisch veränderte Pflanzen sind nicht risikolos. Aber alle bislang identifizierten Risiken folgen aus den Inhalten der übertragenen

13 Dafür wird angeführt, dass durch Gentransfer eine „gezielte Veränderung des Erbguts" bewirkt werde, während konventionelle Züchtungsmethoden „keine natürliche genetische Information durch gezielte technische Interventionen zerstören" (Testbiotech, 2020a: 3). Die erste Aussage klingt nach einer Kehrtwendung in der Gentechnikkritik, in der bisher umgekehrt die Tatsache, dass Transgene nicht zielgenau eingeführt werden können, als Beleg dafür galt, dass man bei GVP besonders mit unerwarteten Nebenwirkungen und unbekannten neuen Risiken rechnen müsse. Der zweiten Aussage steht entgegen, dass die konventionelle Mutagenese (die Erbgutveränderungen in der Pflanze durch Bestrahlung oder Chemikalien auslöst) sehr wohl natürliche genetische Information zerstört.

14 „EFSA führt eine kontinuierliche wissenschaftliche Bestandaufnahme und Prüfung aller relevanten Belege durch, einschließlich der Studien mit abweichenden Ergebnissen." Die Behörde „integriert fortlaufend die wissenschaftlichen und technischen Entwicklungen in die Risikoprüfung von genetisch modifizierten Organismen" (EFSA, 2020: 24; Übersetzung durch die Verf.).

15 Die von ihnen eingeforderten Prüfungspflichten sollen solche Hypothesen nicht testen, sie sollen sie finden: Sie sollen „den Risikoprüfern helfen, Hpothesen zu entwickeln, die später in Fütterungsstudien getestet werden könnten und sollten" (Testbiotech, 2020b: T3; Übersetzung durch die Verf.).

16 „RAGES und EFSA haben unterschiedliche Perspektiven auf das Schutzziel. Es gibt keinen Konsens darüber, was als Umweltschaden zählt. RAGES betrachtet die Möglichkeit, dass Pflanzen (GVP) der ‚raum-zeitlichen-Kontrollierbarkeit' entkommen könnten als ‚Ausschlusskriterium', nach dem Anträge auf die Zulassung von GVP von vornherein abzulehnen seien. Dagegen ist für die EFSA die Tatsache, dass GVP überdauern und sich in der Umwelt ausbreiten und überlebensfähige Nachkommen erzeugen können, nicht schon per se schädlich" (EFSA, 2020: 17; Übersetzung durch die Verf.).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Gene, nicht aus der Methode ihrer Übertragung. Es gibt nach wie vor weder empirische Hinweise, noch auch nur ein theoretisches Modell dafür, dass solche Pflanzen schon deshalb, weil sie gentechnisch erzeugt worden sind, mit besonderen, also größeren oder anderen, Risiken und Unsicherheiten belastet sind, als sie von konventionell gezüchteten Pflanzen bekannt sind.

Dieser Befund wird in den Fachkreisen der Wissenschaft nicht mehr in Frage gestellt. Kritiker aus Zivilgesellschaft und Politik schlagen zwar bei neuen Erkenntnissen und Entwicklungen der Gentechnik immer wieder neuen Alarm. Aber in der Auseinandersetzung mit der Wissenschaft sind ihnen die Argumente abhandengekommen. Weltweit plädieren seit Jahren namhafte Wissenschaftsorganisationen dafür, die restriktiven Zulassungsbedingungen für GVP herunterzuschrauben und zu einem Regulierungskonzept zurückzukehren, das am Produkt (also an den Eigenschaften der hergestellten Pflanzen) und nicht am Prozess der Herstellung (an gentechnischen Methoden) ansetzt. Diese Stimmen sind in Europa nicht gehört worden.

21.3 Festgefrorenes feindliches Meinungsklima

Was innerhalb der Wissenschaft gilt, muss deshalb nicht im Rest der Gesellschaft zählen. In der öffentlichen Meinung und in der Politik ist die Wahrnehmung, dass gentechnisch veränderte Kulturpflanzen eine Risikotechnologie sind, fest verankert. Das ist vor allem auf Proteste der Zivilgesellschaft zurückzuführen. Großen Einfluss hatten spektakuläre Kampagnen von GREENPEACE, die Nahrungsmittel aus GVPs als ‚Genfraß' und ‚Frankensteinfood' geißelten und durch medienwirksame Feldzerstörungen in Schutzanzügen das Bild vermittelten, es ginge beim Widerstand gegen die Gentechnik um Notwehr gegen Gefahren, wie sie von Seuchen oder biologischer Kriegsführung ausgehen. In der politischen Kultur liberaler Gesellschaften muss Protest ‚begründet' werden – soll er nicht als eigensinniges Wollen oder persönliche Meinungsäußerung abgetan werden. Die Kritiker fahren ein ganzes Arsenal von Argumenten auf: Transgene Pflanzen und daraus abgeleitete Produkte sind nicht nur riskant und unnatürlich, sie sind auch ein Projekt, durch das vor allem internationale Konzerne im eigenen Interesse Landwirte in immer größere Abhängigkeit treiben und das paradigmatisch für die ökologisch und sozial verhängnisvolle Industrialisierung der Landwirtschaft steht. Diese argumentative Rahmung assoziiert den Widerstand gegen die Grüne Gentechnik mit den Motiven der Globalisierungskritik, der Kapitalismuskritik und der Modernisierungskritik.[17] Tatsächlich aber dominieren große Konzerne weltweit auch

17 Dazu auch die Beiträge von Renn (Kap. 23) und Hampel et al. (Kap. 24).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

die Saatgutmärkte jenseits der Gentechnik; ihre Hochleistungssorten sind oft Hybride, die Bauern nicht selbst vermehren können, sondern jährlich neu kaufen müssen. Und Mais im Daueranbau ist bei konventionell gezüchteten Sorten ebenso ein ökologisches Desaster wie bei gentechnisch hergestellten. Historisch kommt die Grüne Gentechnik als Ursache der deutlichen Fehlentwicklungen in der industriellen Landwirtschaft nicht in Betracht. Manche Argumente machen den Protest inkonsistent: Die aufwendig geführte Kampagne gegen den Patentschutz für transgene Sorten („Kein Patent auf Leben!") bekämpft erklärtermaßen die exklusiven Nutzungsrechte der Saatgutfirmen. Unbehinderte Nutzung von GVP für alle ist das Gegenteil dessen, was die Kritik ansonsten propagiert. Aber: Gute Gründe und Konsistenz mögen Rationalitätsstandards in der Wissenschaft sein, sie sind nicht Erfolgsbedingungen von Protestmobilisierung.[18]

Der Widerstand gegen die Grüne Gentechnik hatte durchschlagenden Erfolg. Die Verbände des Ökolandbaus schlossen für ihren Bereich jede Nutzung von GVP aus. Auf Druck von Greenpeace verzichteten große Supermarktketten öffentlichkeitswirksam auf die Vermarktung von Produkten aus GVP. Rückenwind kam von der Politik. Es wurden nicht nur auf EU-Ebene die Zulassungsbedingungen für den Anbau von GVP und die Vermarktung daraus abgeleiteter Produkte mehrfach verschärft. Auch GVP, die nach diesen Bedingungen europaweit zugelassen worden waren, wurden in den Mitgliedstaaten der EU immer wieder mit Anbauverboten belegt – unter Berufung auf die Schutzklausel des Art. 23 der RL 2001/18, die nationale Alleingänge erlaubt, wenn neue wissenschaftliche Erkenntnis die Annahme rechtfertigen, dass doch eine Gefahr für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt besteht. Die Prüfung durch die Europäische Kommission (EFSA) ergab zwar in allen Fällen, dass es die behaupteten neuen Erkenntnisse nicht gibt. Die nationalen Anbauverbote waren unzulässig. Da das aber von den Mitgliedstaaten regelmäßig ignoriert wurde, hat die Kommission schließlich aufgegeben und mit der Richtlinie 2015/412 das Fenster für nationale Alleingänge geöffnet.[19] Der zivilgesellschaftliche Protest gegen GVP fand quer durch die Reihen erhebliche Resonanz bei den politischen Parteien. Für die GRÜNEN gehörte die Ablehnung transgener Pflanzen immer gewissermaßen zur DNA der Partei – auf derselben Ebene

18 Wie der grassierende Populismus von den Unterstützern Donald Trumps in den USA bis hin zu den Pegida-Demonstranten und Corona-Querdenkern in Deutschland vor Augen führt.

19 Rechtfertigende Gründe können sein: umweltpolitische oder agrarpolitische Ziele, Aspekte der Raumplanung, der Bodennutzung oder der sozio-ökonomischen Auswirkungen, die Erhaltung örtlicher biologischer Vielfalt oder bestimmter Naturelemente. Nur die Sicherheitsprüfung soll weiter auf EU-Ebene erfolgen (Erwägungsgründe 13–15).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

wie die Ablehnung der Atomenergie.[20] Aber sie standen damit keineswegs allein. Im Europarlament wurden in den letzten Jahren etwa 40 Resolutionen verabschiedet, mit denen die Europäische Kommission aufgefordert wurde, die eingegangenen Anträge auf die Zulassung des Imports von GVP-Produkten (als Futtermittel) abzulehnen.

Ein skurriler Höhepunkt des Widerstands gegen transgene Pflanzen war die sog. Honigkrise. Der Europäische Gerichtshof hatte 2011 entschieden, dass Bienenhonig, in dem Pollen von den Blüten transgener Pflanzen vorkommt, als Produkt mit einer Zutat „aus einem GVO" zu behandeln ist und deshalb nach geltendem Gesetz nur vermarktet werden darf, wenn die transgene Pflanze als Nahrungsmittel zugelassen ist und der Honig als gentechnisch verändert gekennzeichnet wird.[21] Die Europäische Kommission brachte daraufhin eine Änderung der Honigrichtlinie auf den Weg, die klarstellte, dass Pollen grundsätzlich ein natürlicher Bestandteil des Honigs und nicht eine technische Zutat ist (EU, 2014). Eine Konzession an transgene Pflanzen war das jedoch nicht. Vielmehr sollten Imker davor bewahrt werden, jeglichen Pollen in ihrem Honig deklarieren zu müssen. Transgener Pollen sollte dagegen weiter zulassungs- und kennzeichnungspflichtig bleiben.[22] Allerdings wird in der Praxis transgener Pollen nur ein Problem, wenn er mehr als 0,1 % der Honigmasse ausmacht – was der Nachweisgrenze entspricht. Das wird so gut wie nie der Fall sein; der Anteil von allen Pollenarten zusammen kommt nur auf etwa 0,003 %. Daher ist es natürlich abwegig zu behaupten, dass solcher Polleneintrag – was die erklärte ratio legis der Gentechnikregulierung ist – vorsorglich unterbunden werden muss, um mögliche Risiken für die Gesundheit und die Umwelt abzu-

20 Dass damit die Chancen moderner Züchtungstechniken vertan würden, wird bestritten. Zulässig blieben innovative Verfahren wie Smart Breeding, weil diese nur pflanzeneigene Gene rekombinieren, aber keine (artfremden) Transgene einschleusen. Ob die GRÜNEN von ihrer Fundamentalopposition abrücken können, muss sich zeigen. Auf dem Parteitag Anfang 2021 wurde der Antrag einiger (weniger) Delegierte, die dafür eintraten, deutlich abgelehnt, vgl. Debattenbeitrag (2020).

21 EuGH (2011). Hintergrund war eine Klage mehrerer Imker 2005 gegen den Freistaat Bayern, der in ihrer Nähe auf landeseigenen Flächen eine Freisetzung von GV-Mais zu Forschungszwecken genehmigt hatte. Die Imker hatten den von ehemaligen Greenpeace-Aktivisten gegründeten (auch in den RAGES-Projekten federführenden) Testbiotech e.V. beauftragt, nach Spuren (Pollen) des transgenen Mais im geernteten Honig zu suchen. Als der Verein fündig wurde, vernichteten sie ihren Honig als nicht vermarktbar und verlangten Schadensersatz.

22 A. a. O. Erwägungsgrund 4: „Der Erlass einer Bestimmung dahingehend, dass Pollen keine Zutat von Honig ist, wirkt sich daher nicht auf die Schlussfolgerung des Gerichtshofs in der Rechtssache C-442/09 aus, wonach Honig, der genetisch veränderten Pollen enthält, der Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 und insbesondere den darin festgelegten Anforderungen in Bezug auf die Zulassung vor dem Inverkehrbringen, die Überwachung und gegebenenfalls die Kennzeichnung unterliegt".

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

wenden. Trotzdem forderten zahlreiche politische Initiativen zusätzliche Regulierung, um eine echte Nulltoleranz von transgenem Pollen durchzusetzen.[23]

Im Ergebnis muss man festhalten: Der Widerstand gegen die Grüne Gentechnik hat starken politischen Rückhalt. Das Meinungsklima in der Bevölkerung ist feindlich – und stabil. Das Drohbild einer Risikotechnologie, die man vorsorglich abwehren muss, ist im öffentlichen Bewusstsein eingeschrieben. Unter diesen Umständen kann man nicht erwarten, dass wissenschaftliche Kritik an der restriktiven Regulierung erkennbar Eindruck macht. Ebenso wenig ist zu erwarten, dass Protagonisten des Widerstands sich in partizipative Verfahren (Diskurse) einbinden lassen, in denen Potenziale für eine differenzierte Akzeptanz ausgelotet werden sollen.[24] Die Saatgutkonzerne haben seit längerem das Feld geräumt und ihre europäischen Projekte aufgegeben.[25] Außer in Spanien gibt es in keinem Mitgliedstaat der EU noch kommerziellen Anbau von transgenen Pflanzen. Zulassungsanträge werden nur noch für den Import von Futtermitteln aus GVP gestellt. Die Pflanzenzüchter haben sich auch mit Klagen gegen die problematische Ungleichbehandlung konventioneller und gentechnischer Verfahren zurückgehalten. Sie befürchteten, dass der Schuss im Erfolgsfall nach hinten losgehen könnte und die politische Reaktion sein könnte, auch für konventionelle Techniken (etwa die Mutagenese) die Zulassungshürden zu erhöhen, anstatt sie für die Gentechnik abzusenken.[26] Für Deutschland ist diese Frage 2010 durch ein Urteil des Bundesverfassungsgerichts erledigt worden, das den Sonderweg der Gentechnikregulierung in allen Punkten für

23 Siehe z. B. den Antrag von Bundestagsabgeordneten der SPD und der GRÜNEN, die Bundesregierung aufzufordern, „im Sinne des EuGH-Urteils vom 6. September 2011 an der Nulltoleranz für Verunreinigungen in Honig, anderen Lebensmitteln und Saatgut mit in der EU nicht zugelassenen, gentechnisch veränderten Organismen (GVO) konsequent festzuhalten" (Drucksache 17/12839 vom 19.03.2013). Auf derselben Line ersucht der Bundesrat 2015 die Regierung, „sich auf europäischer Ebene weiterhin für eine verpflichtende Kennzeichnung von Honig, welcher Pollen gentechnisch veränderter Pflanzen enthält, einzusetzen" und notfalls nationale Maßnahmen zu ergreifen. Siehe unter: https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2015/0101-0200/zu108-15(B).pdf?__blob=publicationFile&v=1 [08.05.2021].

24 Das Verhältnis engagierter Gegner der Gentechnik zur Wissenschaft ist strategisch und asymmetrisch: Befunde, die einen Risikoverdacht nahelegen, werden aufgriffen und medienwirksam verbreitet. Befunde, die den Verdacht entkräften, werden ignoriert oder als interessengeleitete Parteinahme abgetan. Ob man durch die immer wieder geforderten Diskurse bei den Gegnern Akzeptanz gewinnen könnte, ist unsicher; sicher ist nur, dass man Akzeptanz verliert, wenn man den Diskurs verweigert.

25 Es gibt aber ein neues Projekt zu transgenem Weizen, mit dem die Züchter Zeichen setzen wollen; siehe unter: https://pilton.bdp-online.de/ [08.05.2021].

26 Das ist vielleicht nicht aus der Luft gegriffen: Die Mutagenese wird von 80 % der Menschen – wenn man sie denn fragt – ebenso wie ein Gentransfer als ‚unnatürlicher' Eingriff in die Pflanze negativ etikettiert; siehe dazu Hampel et al. (Kap. 24).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

verfassungsgemäß erklärte und damit der Ablehnung der Gentechnik höhere Weihen bescheinigte (BVerfG, 2010).

21.4 Abkehr vom liberalen Innovationsregime: Gewinne und Verluste

Im öffentlichen Streit über die Grüne Gentechnik hat die Abwägung mit Grundrechten, die in liberalen Rechtsstaaten Freiheitsspielräume für technische Innovation eröffnen (Forschungsfreiheit, Berufs- und Gewerbefreiheit, Eigentumsgarantie), keine erhebliche Rolle gespielt. In den meisten sozialwissenschaftlichen Beiträgen zur Risikoregulierung wird sie gar nicht problematisiert. Dass die Schadenspotenziale der GVP die Einschränkung dieser Grundrechte rechtfertigen, wird offenbar unterstellt. Seit 2010 hatte man dafür den Segen des Bundesverfassungsgerichts. Dieses billigt die restriktive Regulierung als legitime Risikovorsorge „angesichts einer hochkontroversen gesellschaftlichen Diskussion zwischen Befürwortern und Gegnern der Anwendung von Gentechnik bei Kulturpflanzen und eines noch nicht endgültig geklärten Erkenntnisstandes der Wissenschaft insbesondere bei der Beurteilung von Ursachenzusammenhängen und langfristigen Folgen eines solchen Einsatzes von Gentechnik“ (a. a. O. Rnr. 137). Das Urteil hebelt die etablierten rechtsstaatlichen Bremsen des Vorsorgeprinzips aus, indem es auf eine Begründung des Risikoverdachts verzichtet. Nach den üblichen (auch international) anerkannten Standards muss die Möglichkeit eines Schadens irgendwie plausibel gemacht werden. Es genügt nicht, dass ein Schaden denkbar oder jedenfalls auch nicht sicher auszuschließen ist. Denn das kann man immer behaupten, ohne je die geringste Beweislast zu übernehmen.[27] Das Bundesverfassungsgericht aber gesteht dem Gesetzgeber die nicht begründete Annahme eines ‚Basisrisikos’ zu und schiebt Zulassungsprüfungen, die GVP Unbedenklichkeit bescheinigen, beiseite – als „eine Prognoseentscheidung, welche das Auftreten von nicht vorhergesehenen schädlichen Auswirkungen [...] nicht ausschließen kann.“ (a. a. O. Rnr. 229) Zugleich legt

27 Für das Europäische Recht heißt es in Artikel 7 der Verordnung Nr. 178/2002: „Wenn nach Prüfung und Bewertung der verfügbaren Informationen, die Möglichkeit schädlicher Auswirkungen auf die Gesundheit festgestellt wird, aber wissenschaftliche Ungewissheit bleibt, können vorläufige Maßnahmen zur Risikokontrolle verfügt werden“. Nach Maßgabe des Europäischen Gerichtshofs Erster Instanz sind solche Maßnahmen nur zulässig, „wenn die Risiken, obgleich ihre Realität und ihr Umfang nicht durch schlüssige wissenschaftliche Belege vollständig demonstriert sind, gleichwohl als durch die verfügbaren wissenschaftlichen Daten hinreichend gestützt erscheinen“. Unzureichend ist ein „rein hypothetischer Ansatz, der sich auf bloße Vermutung gründet“. Unzulässig ist die Forderung nach Nullrisiko, „denn es ist nicht möglich, wissenschaftlich zu beweisen, dass es kein gegenwärtiges oder zukünftiges Risiko gibt“ (EuGH, 2002: Nos. 155 ff.; Übersetzung durch die Verf.).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

es mit dem wiederholten Hinweis auf die öffentliche Auseinandersetzung nahe, dass mangelnde Akzeptanz in der Bevölkerung durchaus ein legitimer Grund sein kann, die Nutzung einer Technik ungeachtet entgegenstehender Grundrechte drastisch einzuschränken.[28]

Das Urteil ist in der Rechtswissenschaft vielfach auf Kritik gestoßen (Birkenbusch, 2014: 511 ff.). Aber es ist einstweilen in Deutschland geltendes Recht. Es verschiebt die Risikovorsorge von einem Rechtsprinzip mit klaren Konturen zu einem politischen Mandat, mit dem der Gesetzgeber freie Hand für *„Vorsorge ins Blaue hinein"* bekommt.[29] Risikowahrnehmung genügt, Risikobegründung kann fehlen; Ungewissheit ist ausschlaggebend.[30] Das Urteil legt nahe, dass die Nutzung neuer Technik schon mit dem Argument unterbunden werden kann, dass sie von der Bevölkerung mehrheitlich abgelehnt wird. Das legitimiert an diesem Punkt die Abkehr vom liberalen Innovationsregime, das seit über einem Jahrhundert in modernen Gesellschaften die Dynamik der Technikentwicklung vorangetrieben hat. Nach diesem Regime ist nicht die Nutzung, sondern die Kontrolle neuer Technik begründungspflichtig (in dubio pro libertate!). Aufgabe des Gesetzgebers ist es, die Einhaltung selbstverständlicher moralischer Regeln (‚Sittengesetz') zu gewährleisten und Risiken abzuwehren und Missbrauch zu verhindern, aber nicht, die technische Entwicklung politischer Regie zu unterwerfen. Die Frage, ob ‚wir' die Technik überhaupt wollen, wird durch (staatliche und private) Nachfrage auf Märkten entschieden.

Eine Abkehr vom liberalen Innovationsregime kommt den Kritikern der Grünen Gentechnik weit entgegen. Dass die Eigendynamik der Technikentwicklung durch Politik gebremst werden muss, gehört zur ‚hidden agenda' hinter der propagierten Risikokritik. Die Frage ist, wie die Kosten-Nutzen-Bilanz dieser Abkehr ausfällt. Was gewinnt man, und was verliert man durch politische Ausschaltung der Grünen Gentechnik?

Dass die Präferenzen der Bevölkerung, die in ihrer Mehrheit den Protest gegen diese Technik mitträgt, sich durchgesetzt haben, kann man mit den Kritikern als Demokratiegewinn verbuchen. Allerdings ist dieser Demokratiegewinn zum einen ambivalent, zum anderen gesamtgesellschaftlich kaum von Bedeutung. Ambivalent ist er, weil er mit Rationalitätsverlusten erkauft ist. Die eigentlich den Widerstand tragenden Gründe

28 Auch das Bundesverwaltungsgericht hat 2001 ein Züchtungsverbot für bestimmte Hunderassen mit dem Argument bestätigt, dass diese in der Bevölkerung „als besonders gefährlich angesehen werden und nicht akzeptiert sind" (BVerwG, 2001: 165).

29 So schon die Warnung von Ossenbühl (1986); siehe auch van den Daele (2007).

30 Eine Position, die sich in der Fixierung auf Grade des Nichtwissens (bis hin zu: ‚unkown unknowns') spiegelt, die man in sozialwissenschaftlichen Beiträgen zum Thema findet; vgl. etwa Böschen (2009).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

werden nicht genannt; die genannten Gründe sind nicht tragfähig.[31] Die Einbettung in eine funktionierende Kultur der Begründung ist aber die andere Seite der demokratischen Medaille. Sie verhindert, dass die Stimme des Volkes umstandslos durch Stimmungen (und Stimmungsmache) in der Bevölkerung ersetzt werden kann und Mehrheitsentscheidungen populistisch entgleisen. Geringe gesamtgesellschaftliche Bedeutung hat der Demokratiegewinn, weil er auf ein Problemfeld begrenzt bleibt, dass wegen massiver öffentlicher Subventionierung ohnehin für staatliche Planung prädestiniert ist, und in dem nur noch ein marginaler Anteil (unter 1 %) des Bruttoinlandsprodukts erwirtschaftet wird. Im Ganzen aber werden moderne Gesellschaften gerade durch eine digitale Revolution umgekrempelt, deren Dynamik die Politik kaum mehr entgegensetzen kann, als durch Kontrolle und Kompensation für erträgliche Anpassung zu sorgen. Es ist sicher unerlässlich, dass die Politik Handlungsfähigkeit gegenüber dem entfesselten Eigensinn gesellschaftlicher Teilsysteme gewinnt, um den erkennbaren Fehlentwicklungen zu begegnen. Aber der Primat der Politik wird nicht dadurch befördert, dass man neue Technik im Keim erstickt.

Abgesehen von der Frage, ob es einen genuinen Demokratiegewinn gibt, ist nicht zu sehen, dass durch die Ausschaltung der Grünen Gentechnik in Europa irgendetwas gewonnen wird. Mehr Sicherheit vor Risiken gewinnt man nicht; es geht ohnehin nur noch um Risiken, die man nicht kennt, und von denen man nicht weiß und nicht wissen kann, ob es sie überhaupt gibt. Hier gibt es niemals Sicherheit – weder mit, noch ohne Gentechnik. Wahlfreiheit für Konsumenten wird durch die gegenwärtige Regulierung nicht hergestellt, sondern ausgeschlossen; Nahrungsmittel aus transgenen Pflanzen erreichen in Europa gar nicht erst die Märkte. Vor allem aber sind Pflanzen ‚ohne Gentechnik' in keiner Hinsicht schon ein Beitrag zur Nachhaltigkeit in der modernen Landwirtschaft. Deren ökologische Krise ist durch eine Bewirtschaftungspraxis verursacht, in der ausschließlich konventionell gezüchtete Pflanzen angebaut wurden.

Umgekehrt gibt es durchaus nennenswerte Verluste, die mit der Blockade der Grünen Gentechnik einhergehen – und vor allem in Zukunft einhergehen können. Die Kritiker sehen das anders: Nachteile entstünden allenfalls für große Saatgutfirmen und große Landwirte, da nur diese von transgenem Anbau profitierten. Und technische Innovationen, wenn sie für den Umbau zu nachhaltiger Landwirtschaft notwendig sind, könnten ohne Gentechnik erreicht werden. Das Erste trifft nicht zu, das Zweite kann man nicht wissen.

Tatsächlich haben in der Vergangenheit weltweit operierende Saatguthersteller den Markt für transgene Sorten beherrscht. Transformiert wurden vor allem die auf

31 Das Demokratiemodell der Kritiker ist denn auch das Plebiszit (die Entscheidung durch Volksabstimmung), nicht die Mehrheitsentscheidung nach parlamentarischer Beratung.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

großen Flächen angebauten Kulturarten Mais, Reis, Baumwolle und Raps, im begrenzten Umfang auch Zuckerrüben; eingeschleust wurden hauptsächlich Transgene, die Insektenresistenz und Herbizidtoleranz herstellen.[32] Es profitierten aber keineswegs nur die Konzerne.[33] In den letzten Jahren sind viele transgene Kulturarten hinzugekommen, die auf kleineren Flächen angebaut werden, mehr standortbezogene Eigenschaften haben und nicht von den internationalen Konzernen, sondern von nationalen Forschungseinrichtungen oder Firmen entwickelt werden. So hat etwa das brasilianische Agrarforschungsinstitut Embrapa eine transgene Gartenbohne entwickelt, die resistent (bis zu 90 % weniger Befall) gegen das *Golden-Mosaik-Virus* ist, das sonst bis zu 85 % der Ernten vernichtet (Bofim et al., 2007). In den Niederlanden haben Forscher der Universität Wageningen cis-genetisch (durch Transfer von Genen aus verwandten Wildpopulationen) eine Kartoffelsorte hergestellt, die dauerhaft resistent gegen die durch Pilzbefall verursachte Kartoffelfäule ist (Haverkort et al., 2008). In Nordeuropa könnten damit 80 % der bisher eingesetzten Fungizide entfallen.[34]

Ein Paradebeispiel dafür, was man durch die Blockade der Grünen Gentechnik verlieren kann, ist die Odyssee der transgenen Sorte ‚Goldener Reis'. In diesem Reis wird nach dem Transfer von Genen, u. a. aus Mais und Bakterien, Vitamin A angereichert. Vitamin A fehlt in konventionellen Reissorten – was in Ländern, in denen diese Hauptnahrungsmittel sind, verbreitet zu schwerwiegenden Augenleiden bis hin zur Erblindung führt. Versuche, das Vitamin durch konventionelle Züchtung im Reis anzureichern, sind immer wieder gescheitert. Ingo Potrykus, einer der Leiter der Schweizer Forschungsgruppe, die den Goldenen Reis entwickelt hat, konnte alle Patentinhaber überzeugen, auf ihre exklusiven Nutzungsrechte zu verzichten. Das transgene Saatgut wurde vom Internationalen Reisforschungsinstitut der Vereinten Nationen (IRRI) an die lokalen Bedingungen in asiatischen Ländern angepasst und schließlich Kleinbauern

32 Dass vom transgenen Anbau vor allem große Konzerne profitieren, besagt natürlich nicht, dass man nichts verliert, wenn man ihn verbietet. Eine Auswertung der Studien zu (insektenresistentem) Bt-Mais kommt 2016 zum Ergebnis, dass dieser Mais, der auf 61 Milliarden ha angebaut wird, ein Drittel weniger Mykotoxine enthält als nicht-transgene Sorten; Pellegrino et al. (2018).

33 Von der transgenen Baumwolle haben beispielsweise in Indien besonders auch die kleinen Landwirte profitiert; Kathage/Qaim (2012).

34 Siehe unter: https://www.transgen.de/datenbank/pflanzen/1962.kartoffel.html [08.05.2021]. In Nordeuropa werden konventionelle Sorten, um Ertragsverlusten vorzubeugen, bis zu 15-mal in der Saison mit Fungiziden behandelt (Haverkort et al., 2008: 50). Darüber hinaus könnten die resistenten Kartoffeln auch weltweit zur Versorgung mit Nahrungsmitteln beitragen: „mit besonderer Bedeutung für die Menschen in den sich entwickelnden Ländern – in denen Ernteverluste stark zurückgehen würden und das vierte Massennahrungsmittel (‚commodity') (nach Weizen, Reis und Mais) noch schneller zunehmen würde, als es das ohnehin schon tut" (a. a. O.: 51; Übersetzung durch die Verf.).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

zum gleichen Preis wie normales Saatgut angeboten. Trotzdem sind Zulassung und Markteinführung des Goldenen Reis von den Gentechnikgegnern erbittert bekämpft und jahrelang verhindert worden.[35]

Ungleich höher als die Verluste, die in der Vergangenheit schon eingetreten sind, sind die Verluste, die drohen, wenn Protest und Widerstand auch in Zukunft verhindert, dass die Potenziale Grüner Gentechnik genutzt werden können. Die folgende Liste von in jüngerer Zeit bearbeiteten Projekten (Tab. 1) zeigt am Beispiel neuer Nahrungsmittelinhaltsstoffe, wie hoch dieses Potenzial ist. Sie belegt zugleich die Bedeutung der Gentechnik für die Vervielfältigung der Züchtungsziele jenseits agronomischer Variablen, vor allem reiner Ertragssteigerung.

Tabelle 1: Optimierung von Lebensmittelinhaltsstoffen durch Gentechnik

Pflanze	Anreicherung mit	Wer	Stand
Cassava	Eisen, Zink	Donald Danforth Plant Science Center u. a.	Labortests
Sorghum (Hirse)	Provitamin A, Eisen, Zink	Africa Biofortified Sorghum	Labortests
Kochbanane	Provitamin A, Eisen	Queensland University of Technology (Australien), National Agricultural Research Organisation (Uganda)	Freilandversuche
Reis	Provitamin A	IRRI	Freilandversuche geplant
Reis	Vitamin B9 (Folsäure)	Ghent University	Tierversuche
Kartoffel	Provitamin A, Vitamin E	ENEA (Italien), Ohio State University	k. A. (keine Angabe)
Reis	Antioxidantien	South China Agricultural University	k. A.
Reis	Eisen, Zink	IRRI	k. A.
Reis	Eisen, Zink	ETH Zürich	k. A.

Tabelle 1 zeigt eine Liste von in jüngerer Zeit bearbeiteten Projekten mit Nahrungsmittelinhaltsstoffen. Die Abkürzung IRRI steht für das International Rice Research Institute; ENEA steht für die Italian National Agency for New Technologies, Energy and Sustainable Economic Development.

Quelle: Transgen.de; siehe unter: https://www.transgen.de/forschung/1453.versteckter-hunger-mikronaehrstoffe-anreicherung.html [20.05.2021].

35 Ein Wandel zeichnet sich inzwischen jedoch ab. Bangladesch und die Philippinen betreiben die Zulassung; schon zugelassen ist der goldene Reis u. a. in Kanada und Australien und den USA. Instruktiv zum Schicksal des Projekts siehe: https://de.wikipedia.org/wiki/Goldener_Reis [08.05.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Es sollte Konsens sein, dass auch in der Pflanzenzucht technische Innovationen unabdingbar sind, um die moderne Landwirtschaft ökologisch nachhaltig zu machen, sie den Folgen des Klimawandels anzupassen und ihr steigende Erträge abzugewinnen, um die wachsende Weltbevölkerung zu ernähren. Das Bevölkerungswachstum als relevante Variable einzubeziehen, stößt allerdings auf Kritik. Die Gegner der Gentechnik argwöhnen, dass damit dem Anbau transgener Pflanzen gewissermaßen mit der Moralkeule der Weg geebnet werden soll, und machen geltend, dass es nicht einer Steigerung, sondern einer gerechteren Verteilung der Erträge bedarf, um Hungerkatastrophen abzuwenden. Abgesehen davon, dass ungesagt bleibt, wie man diese Verteilung herbeiführen kann, gilt das Argument, wenn die Weltbevölkerung auf 10 Milliarden anwächst, jedenfalls nur unter der Voraussetzung, dass auch die Erträge pro Hektar entsprechend anwachsen.[36] Aus demselben Grund kann auch die Biolandwirtschaft auf dem gegenwärtigen Produktivitätsniveau nicht das Modell für die notwendige Landbauwende sein.

Ob die dringend benötigten Innovationen auch ohne Gentechnik möglich sind, kann man nicht wissen. Viele trockentolerante Pflanzen sind in den vergangenen Jahren erfolgreich konventionell entwickelt worden. Wie leistungsfähig die klassische Pflanzenzüchtung ist, hat sie eindrucksvoll durch die Entwicklung der modernen Hochleistungssorten bewiesen, die entscheidend dazu beigetragen haben, dass die landwirtschaftliche Produktion in der Vergangenheit mit dem Bevölkerungswachstum Schritt gehalten hat.[37] Niemand weiß, wie weit man auch ohne Gentechnik kommen kann. Aber man weiß, dass mit Gentechnik vieles schneller geht und dass man Optionen in die Hand bekommt, die mit den Methoden konventioneller Züchtung unerreichbar sind.[38] Es gibt in der Forschung zahlreiche Ansätze und in Freisetzungsversuchen Schritte praktischer technischer Umsetzung („proof of principle") zur Entwicklung transgener Kulturpflanzen, die Dürreperioden besser überstehen, mit salzhaltigen Böden zurechtkommen, resistent gegen verbreitete Krankheiten und Schädlinge sind, deren Stoff-

36 Wenn man nicht die Anbauflächen so ausweiten will, dass die natürliche biologische Vielfalt vollends der menschlichen Ernährung geopfert wird.

37 Die Behauptung, dass die sog. Grüne Revolution eher ein Desaster war als eine ökonomische und soziale Errungenschaft, gehört zwar ebenfalls zum Repertoire der Gentechnikkritik. Aber sie verfälscht die Tatsachen.

38 Resistenz gegen die Kartoffelfäule ist zwar auch durch Kreuzung mit Wildkartoffeln erzeugt worden. Aber der Prozess ist sehr langwierig (bis zu mehreren Jahrzehnten), weil bei der Kreuzung die Anbaueigenschaften der Ausgangssorte verloren gehen und erst durch weitere Züchtung wiederhergestellt werden müssen. Oftmals brach die erzeugte Resistenz auch nach wenigen Jahren Anbau wieder zusammen; weil der Algenpilz, der die Kartoffelfäule verursacht, sich durch Mutation angepasst hat. Siehe unter: https://www.pflanzen-forschung-ethik.de/konkret/kartoffeln.html [08.05.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

wechsel effizienter ist oder die Inhaltsstoffe mit erhöhtem Nährwert enthalten (siehe Clemens, Kap. 7). Die Projekte versprechen neue Kulturpflanzen, die mit weniger Input (an Düngemitteln und Pestiziden) den Ouput (Erträge) verbessern und steigern.[39] Nicht alle Versprechen werden sich erfüllen lassen. In der Wissenschaft gilt nicht: ‚anything goes'; vieles geht am Ende eben doch nicht. Aber das kann kein Grund sein, es gar nicht erst zu versuchen. Die Nutzung Grüner Gentechnik zu blockieren, ist irrationale Technikpolitik. Das gilt zumal, weil die neuesten Entwicklungen dieser Technik (etwa Genome-Editing durch CRISPR/Cas) deren Erfolgsaussichten gerade dramatisch steigern.

21.5 Licht am Ende des Tunnels?

Im April 2021 signalisierte mit der Europäischen Kommission erstmals ein gewichtiger Akteur der institutionalisierten Politik, dass die Regulierung der Grünen Gentechnik revisionsbedürftig ist. Die Kommission identifizierte sich vorsichtig mit den Ergebnissen einer von ihr in Auftrag gegebenen Studie, die sich angesichts der Nutzenperspektiven, die sich mit den neuen Methoden der Gentechnik eröffnen, für eine Anpassung der Regeln einsetzt.[40] Aber die alten Reflexe wirken. In Deutschland sprach sich Bundesumweltministerin Svenja Schulze (SPD) postwendend gegen jede Lockerung aus.[41] Dasselbe taten auch 94 Verbände aus dem Umwelt- und Verbraucherschutz und der Land- und Lebensmittelwirtschaft ‚ohne Gentechnik', sowie die Kirchen. Auch bei den GRÜNEN ist der zaghafte innerparteiliche Vorstoß, die Regulierung zu überdenken, ins Leere gelaufen.[42] Gegenwärtig ist nicht zu sehen, dass mit den neuen Methoden der Grünen

39 Für eine aktuelle Zusammenstellung von Entwicklungen, die in der ‚Pipeline' sind, vgl. POINT (2021), siehe auch Müller-Röber et al. (2015: 331 ff.) und Clemens (Kap. 7).

40 „Die Gesetzgebung zu GMO (genetisch modifizierten Organismen) steht vor klaren Herausforderungen der Implementation und erfordert umstrittene Rechtsauslegung, um neuen Techniken und Anwendungen Rechnung zu tragen. Es gibt klare Indikatoren dafür, dass sie für einige neue genomische Techniken und deren Produkte nicht passt und an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepasst werden muss" (EC, 2021: 59; Übersetzung durch die Verf.).

41 Unter Bezug auf ein wenige Tage zuvor veröffentlichtes Positionspapier zu Gentechnik und Landwirtschaft, das die Standardargumente wiederholt: „Risiken und Nebenwirkungen dieser neuen Technologie sind noch weitgehend unbekannt, insbesondere für Ökosysteme." Und: „Da die Neue Gentechnik relativ neu ist, fehlen jedoch zurzeit noch Verfahren, mit denen sich alle Pflanzen aus Neuer Gentechnik nachweisen lassen." Siehe unter: https://www.bmu.de/pressemitteilung/schulze-auch-bei-neuer-gentechnik-bestehendes-gentechnikrecht-umsetzen/ [08.05.2021]

42 Siehe unter: https://www.gruene.de/artikel/auch-neue-gentechnik-bleibt-gentechnik-und-wir-gruene-wollen-sie-weiterhin-nicht-essen [08.05.2021]. Zur Position der Bundestagsfraktion: https://www.gruene-bundestag.de/themen/gentechnik/gefahren-durch-agrogentechnik-ausschliessen [08.05.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Gentechnik der gesellschaftliche Widerstand abnehmen wird. Neue Debatten sind zu erwarten, wenn nicht mehr, wie bisher häufig, die Ausschaltung pflanzeneigener Gene (die als Mutagenese auch zum Repertoire der konventionellen Züchtung gehört) zentrales Thema ist, sondern die gezielte Übertragung neuer artfremder (Trans-)Gene, die jenseits dieses Repertoires liegt, aber das eigentliche Innovationspotenzial der Grünen Gentechnik darstellt. Sollte sich die Hoffnung auf Bewegung an der Ablehnungsfront zerschlagen, bleibt es beim Status Quo: Europa beschränkt sich bei der Grünen Gentechnik auf Beiträge zur Grundlagenforschung und überlässt die Technikentwicklung weiterhin anderen Ländern. Als politische Perspektive kann man das ernsthaft nur befürworten, wenn man überzeugt ist, dass es global gesehen auf Europa eigentlich ohnehin nicht mehr ankommt, weil die Zukunft zwischen Ländern wie USA und China ausgehandelt wird.

21.6 Literaturverzeichnis

Alvarez-Alfageme, F. et al. (2011): Laboratory toxicity studies demonstrate no adverse effects of Cry-1Ab and Cry3Bb1 to larvae of Adalia bipunctata (Coleoptera: Coccinellidae): the importance of study design. In: Transgenic Res 20(3): 467–479. DOI: 10.1007/s11248-010-9430-5.

Birkenbusch, C. (2014): Die Einschätzungsprärogative des Gesetzgebers. Mohr, Tübingen.

Bofim, K. et al. (2007): RNAi-mediated resistance to *Bean golden mosaic virus* in genetically engineered common bean (*Phaseolus vulgaris*). DOI: 10.1094/MPMI-20-6-0717.

Böschen, S. (2009): Hybrid regimes of knowledge? Challenges for constructing scientific evidence in the context of the GMO-debate. In: Environ Sci Pollut Res 16: 508–520.

BVerfGE = Bundesverfassungsgericht (2010): Urteil des Ersten Senats vom 24. November 2010. Unter: http://www.bverfg.de/entscheidungen/fs20101124_1bvf000205.html [08.05.2021].

BVerwGE = Bundesverwaltungsgericht (2001): Entscheidungen Bd. 110, 253 ff. (Urteil vom 19.01.2001).

BVL = Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2009): Bekanntmachung eines Bescheides zur Beschränkung des Inverkehrbringens von gentechnisch veränderten Mais der Linie MON810. Unter: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/06_gentechnik/2009/2009_04_20_pi_mon_810.html [08.05.2021].

Debattenbeitrag (2019): Grüne Gentechnik neu bewerten. Ein Debattenbeitrag zum grünen Grundsatzprogramm von Mona Noé und Johannes Kopton (9. Juli 2019). Unter: https://www.gruene.de/artikel/gruene-gentechnik-neu-bewerten [08.05.2021].

DFG = Deutsche Forschungsgemeinschaft (2011): Grüne Gentechnik. Weinheim, Wiley/VCH.

EC = European Commission (2021): Commission staff working document. Study on the status of new genomic techniques under Union law and in light of the Court of Justice ruling in Case C-528/16. Unter: https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-04/gmo_mod-bio_ngt_eu-study.pdf [08.05.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

EFSA = European Food Safety Authority (2012): Final review of the Séralini et al. (2012a) publication on a 2-year rodent feeding study with glyphosate formulations and GM maize NK603 as published online on 19 September 2012 in Food and Chemical Toxicology. In: EFSA Journal 10(11): 2986. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2986.

EFSA (2020): Assessment of the outcomes of the project „Risk assessment of genetically engineered organisms in the EU and Switzerland" (RAGES). Unter: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1890 [08.05.2021].

EU = Europäische Union (2014): Richtlinie 2014/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Mai 2014 zur Änderung der Richtlinie 2001/110/EG des Rates über Honig. Unter: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32014L0063 [08.05.2021].

EuGH = Europäischer Gerichtshof (2002): Entscheidung in der Rechtsache T-70/99 vom 11.09.2002 (Alpharma). Unter: https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=47643&pageIndex=0&doclang=DE&mode=req&dir=&occ=first&part=1 [11.06.2021].

EuGH (2011): Entscheidung in der Rechtssache C-442/09, Urteil vom 06.09.2011 (Bablock). Unter: https://dejure.org/dienste/vernetzung/rechtsprechung?Text=C-442/09 [08.05.2021].

Haverkort, A. et al. (2008): Societal costs of late blight in potato and prospects of durable resistance through cisgenic modification. In: Potato Research 51: 47–57.

Kathage, J./Qaim, M. (2012): Economic impacts and impact dynamics of Bt (*Bacillus thuringiensis*) cotton in India. In: PNAS 109(29): 11652–11656. Unter: https://www.pnas.org/content/109/29/11652.abstract [08.05.2021].

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2015): Dritter Gentechnikbericht. Nomos, Baden-Baden.

Ossenbühl, F. (1986): Vorsorge als Rechtsprinzip im Gesundheits-, Arbeits- und Umweltschutz. In: Neue Zeitschrift für Verwaltungsrecht 5: 161–171.

Pellegrino, E. et al. (2018): Impact of genetically engineered maize on agronomic, environmental and toxicological traits: a meta-analysis of 21 years of field data. In: Sci Rep 8: 3113. DOI: 10.1038/s41598-018-21284-2.

POINT (2021): POINT Newsletter Nr. 225 – März 2021: Aktuelle Biotechnologie. Unter: https://www.scienceindustries.ch/_file/28504/point-2021-03-225-d.pdf [08.05.2021].

Schmidt, J. et al. (2009): Effects of activated Bt transgene products (Cry1Ab, Cry3Bb) on immature stages of the ladybird *Adalia bipunctata* in laboratory ecotoxicity testing. In: Arch Environ Contam Toxicol 56: 221–228. DOI: 10.1007/s00244-008-9191-9.

Séralini, C.-E. et al. (2012): Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. In: Food and Chemical Toxicology. 50(11): 4221–4231. DOI: 10.1016/j.fct.2012.08.005.

Steinberg, P. et al. (2019): Lack of adverse effects in subchronic and chronic toxicity/carcinogenicity studies on the glyphosate-resistant genetically modified maize NK603 in Wistar Han RCC rats. In: Arch Toxicol 93: 1095–1139. DOI: 10.1007/s00204-019-02400-1.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Testbiotech (2020a): Zusammenfassender Abschlussbericht des Projektes RAGES, 2016-2019. Unter: https://www.testbiotech.org/sites/default/files/Zusammenfassender%20Abschlussbericht%20des%20Projektes%20RAGES.pdf [08.05.2021].

Testbiotech (2020b): Tabled overview on cross cutting gaps and deficiencies in current risk assessment as currently performed in the EU and Switzerland. Unter: https://www.testbiotech.org/sites/default/files/RAGES_Tabled%20overview%20gaps%20in%20current%20risk%20assessment_0.pdf [08.05.2021].

The Royal Society (1999): Review of data on possible toxicity of GM potatoes. Unter: http://www.pages.drexel.edu/~ls39/peer_review/ewen.pdf [08.05.2021].

van den Daele, W. et al. (Hrsg.) (1996): Grüne Gentechnik im Widerstreit. Modell einer partizipativen Technikfolgenabschätzung zum Einsatz transgener herbizidresistener Kulturpflanzen. VCH, Weinheim.

van den Daele, W. (2007): Legal framework and political strategy in dealing with the risks of new technology: the two faces of the precautionary principle. In: Somsen, H. (Hrsg.): The regulatory challenge of biotechnology. Human genetics, food and patents. Elgar, Cheltenham: 118–138.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Hans-Georg Dederer

22. Spotlight: Welche Folgen hat das EuGH-Urteil zur rechtlichen Einordnung von Mutagenese-Organismen?

22.1 EuGH-Urteil vom 25. Juli 2018

Am 25. Juli 2018 hat der Europäische Gerichtshof (EuGH) in der Rechtssache C-528/16, *Confédération paysanne* u. a., ein wegweisendes Urteil für die Regulierung genomeditierter Organismen erlassen. Explizit entschieden – in Gestalt von Antworten auf Fragen des französischen Conseil d'État – hat er aber eigentlich allein, dass (1) „mit Verfahren/Methoden der Mutagenese gewonnene [...] Organismen GVO [...] darstellen" und (2) „nur die mit Verfahren/Methoden der Mutagenese, die herkömmlich bei einer Reihe von Anwendungen angewandt wurden und seit langem als sicher gelten, gewonnenen Organismen [...] ausgeschlossen",[1] d. h. von der Regulierung durch die Richtlinie 2001/18/EG[2] ausgenommen sind.[3] Auch wenn in diesen, die

1 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 54.

2 Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates. In: ABl. EU L 106, 17.04.2001: 1–39.

3 Die herkömmlichen, seit vielen Jahrzehnten eingesetzten Verfahren der Mutagenese verwenden Chemikalien oder ionisierende Bestrahlung, um mit deren Hilfe zufällige Mutationen in Pflanzen und darüber verbesserte oder neuartige Pflanzeneigenschaften zu erzeugen. Durch zahlreiche weitere Schritte der Selektion und Rückkreuzung lassen sich auf diesem Wege neue marktfähige Zier- oder Nutzpflanzensorten züchten. Das EuGH-Urteil stuft auch solche, aus lange etablierten Methoden der Mutagenese hervorgegangenen Pflanzen als gentechnisch veränderte Organismen (GVO) ein, nimmt sie jedoch sogleich wieder von der Regulierung aus, weil sie bzw. ihre Verwendung seit langem als sicher gelten. Mit den modernen Techniken der Genomeditierung können nunmehr gezielte Mutationen an vorabdefinierten Stellen im Genom von Pflanzen erzeugt werden. Strittig war bis zum Urteil des EuGH vom 25. Juli 2018, ob aus solchen hochinnovativen Mutageneseverfahren hervorgegangene Pflanzen GVO sind und, bejahendenfalls, ob sie wie mittels herkömmlicher Mutagenese gezüchtete Pflanzen sogleich wieder aus dem GVO-Regelwerk herausfallen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Urteilsformel[4] bildenden Antworten die Genomeditierung[5] nicht expressis verbis genannt wird, ist die Schlussfolgerung gleichwohl zutreffend, dass nunmehr alle genomeditierten Organismen ausnahmslos von der Richtlinie 2001/18/EG regulierte genetisch veränderte Organismen (GVO) im Rechtssinne sind (z. B. Faltus, 2018: 531; Kahrmann/Leggewie, 2018: 761; Seitz, 2018: 763; Spranger, 2018: 2929; Voigt, 2018: 654/657 f./662; Beck, 2019: 246; Dederer, 2019: 236; Leopoldina et al., 2019: 3; Voigt/Münichsdorfer, 2019: 147 ff.; Wasmer, 2019: 3; Purnhagen/Wesseler, 2020: 2).

Verständlich wird diese Reichweite der oben zitierten Antworten des EuGH nur mit Blick auf die Urteilsbegründung und die prozessuale Situation,[6] in welcher der Gerichtshof sein Urteil gefällt hat.[7] Konkret ging es um ein Vorlageverfahren eines nationalen Gerichts, welches dem EuGH Fragen zur Auslegung des Unionsrechts vorgelegt hatte. In einem solchen Verfahren zur Vorabentscheidung von Interpretationsfragen (vgl. Art. 267 Abs. 1 lit. b AEUV)[8] gibt der EuGH dem vorlegenden nationalen Gericht „alle Kriterien für die Auslegung des Unionsrechts an die Hand, die das Gericht in die Lage versetzen, die [Auslegung und Anwendung des nationalen Rechts im Lichte] der Unionsregelung zu beurteilen".[9] Wegen der:

> „Notwendigkeit, zu einer dem nationalen Gericht nützlichen Auslegung des [Unions]rechts zu gelangen, [ist] es [aber] erforderlich [...], daß [das nationale] Gericht den tatsächlichen und rechtlichen Rahmen, in den sich die von ihm gestellten

4 Ein Urteil besteht im Wesentlichen, vereinfacht und allgemein dargestellt, aus drei Elementen: der „Urteilsformel" (= Urteil „im engeren Sinn"), dem „Tatbestand" (= dem Urteil zugrunde liegender Sachverhalt einschließlich Verfahrensgang) und den „Gründen" (= die Urteilsfindung leitende Begründung). In sog. „materieller" Rechtskraft erwächst grundsätzlich nur die Urteilsformel, d. h. nach Eintritt der „formellen" Rechtskraft (= Unanfechtbarkeit) des Urteils bindet die am Rechtsstreit Beteiligten nur das, was in dieser Urteilsformel vom Gericht inhaltlich entschieden worden ist. Die Reichweite dessen, was das Gericht in der Urteilsformel inhaltlich entschieden hat und Bindungswirkung zwischen den Streitbeteiligten entfaltet, ist aber ggf. durch Auslegung anhand der Gründe und u. U. mit Blick auf den Tatbestand zu ermitteln.

5 Dabei werden unter Verfahren der Genomeditierung die oligonukleotid-gelenkte Mutagenese („oligonucleotide-directed mutagenesis" – ODM) und die mit ortsspezifischen Nukleasen („site-directed nucleases" – SDN) arbeitenden Methoden der genetischen Veränderung von Organismen verstanden. Siehe nur Gürtler et al., 2019: 7 ff.

6 Also mit Blick auf „Gründe" und „Tatbestand" im oben in Fußnote 4 genannten Sinn.

7 Siehe oben in Fußnote 4.

8 Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union. In: ABl. EU C 202, 07.06.2016: 47–199.

9 EuGH, C-292/92, Hünermund u. a./Landesapothekerkammer Baden-Württemberg, ECLI:EU:C:1993:932: 8.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

> Fragen einfügen, festlegt oder zumindest die tatsächlichen Annahmen erläutert, auf denen diese Fragen beruhen".[10]

In der Folge hat sich der EuGH an die ihm vom mitgliedstaatlichen Gericht gestellten Fragen ebenso zu halten wie an die jenen Fragen vom betreffenden Gericht zugrunde gelegte Darstellung der Fakten des auf nationaler Ebene zu entscheidenden Sachverhalts.

Wie deshalb die Antworten des EuGH in der Rechtssache C-528/16 zu verstehen sind, ist in Ansehung der vom vorlegenden Conseil d'État gestellten Auslegungsfragen und der zu ihrer Erläuterung vorgetragenen Fakten zu beurteilen. Nach Auffassung des Conseil d'État[11] differenziere die Richtlinie 2001/18/EG zwischen sog. „Transgenese", durch welche ein oder mehrere neue Gene verwandter oder nicht verwandter Arten in das Genom integriert würden, und zufälliger Mutagenese, welche zufällige Mutationen innerhalb einer DNA-Sequenz vermittels chemischer oder physikalischer Agenzien erzeuge und in vivo, d. h. an ganzen Pflanzen oder deren Teilen, angewandt werde. Während die „Transgenese" den Verpflichtungen der Richtlinie unterworfen worden sei, sei die Mutagenese von eben jenen ausgenommen worden. Erst nach Erlass der Richtlinie am 12. März 2001 seien weitere Verfahren der Mutagenese entwickelt worden, nämlich die zufällige Mutagenese in vitro an pflanzlichen Zellen sowie die neuartige, gerichtete, Genomeditierung genannte Mutagenese, welche mittels Gentechnik präzise Mutationen in einem Gen ohne Einfügung eines Fremdgens hervorrufe. Hierzu gehörten namentlich ODM und die Mutagenese mittels SDN (zum wissenschaftlichen Sachstand der Grünen Gentechnik siehe Clemens, Kap. 7).[12]

Vor dem Hintergrund dieser Fakten wollte der Conseil d'État wissen, ob (1) „vor allem die neuen Verfahren der gezielten Mutagenese unter Einsatz gentechnischer Verfahren",[13] also offenbar die von ihm in Bezug genommenen ODM- und SDN-Verfahren, solche Verfahren sind, die GVO im Rechtssinne der Richtlinie 2001/18/EG erzeugen, und, bejahendenfalls, ob (2) ausschließlich solche GVO aus dem Anwendungsbereich der Richtlinie herausfallen, die „mit schon vor Erlass der Richtlinie bestehenden konventionellen Methoden der Zufallsmutagense durch ionisierende Strahlung oder chemische Mutagene erzeugt wurden",[14] mithin nicht mit solchen Mutageneseverfahren,

10 EuGH, C-320/90, C-321/90 und C-322/90, Telemarsicabruzzo u. a. / Circostel u. a., ECLI:EU:C:1993:26: 6.

11 Zum Folgenden Conseil d'État, 3e et 8e ch., 3 oct. 2016, n°388649, *Confédération Paysanne*, ECLI:FR:CECHR:2016:388649.20161003: 23.

12 Zu ODM- und SDN-Verfahren oben in Fußnote 5.

13 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 25.

14 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 25.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

die wie die bezeichneten Genomeditierungsverfahren (ODM, SDN)[15] erst nach dem Beschluss der Richtlinie 2001/18/EG am 12. März 2001 entwickelt wurden.

22.2 Folgen des EuGH-Urteils

22.2.1 Folgen für die Einordnung genomeditierter Organismen

Wenn der EuGH nun mit Blick auf die erste der beiden Fragen ohne Unterscheidung nach alten und neuen Verfahren der Mutagenese antwortet, dass „mit Verfahren/Methoden der Mutagenese gewonnene [...] Organismen GVO [...] darstellen",[16] dann sind nach alledem auch genomeditierte Organismen GVO im Sinne der Richtlinie 2001/18/EG. Nicht gefolgt werden kann daher der neuerdings vertretenen These, das EuGH-Urteil schließe nicht aus, dass aus bestimmten Verfahren der Genomeditierung hervorgegangene Mutagenese-Organismen keine GVO sein könnten, weil sie schon nicht die Kriterien der GVO-Definition erfüllten (van der Meer et al., 2021: 11 f.). Diese Auffassung übersieht, dass der EuGH explizit die GVO-Definition ausgelegt und genau dabei keinerlei Differenzierung nach der Art der Mutagenese-Technik vorgenommen hat,[17] obwohl sich eine solche Differenzierung eigentlich nicht nur nach dem Vorlagebeschluss des Conseil d'État, sondern auch deshalb aufgedrängt hätte, weil der Generalanwalt in seinen Schlussanträgen eine Differenzierung für möglich gehalten hatte dergestalt, dass es „durch Mutagenese gewonnene Organismen geben [kann], die keine GVO [...] sind".[18] Derartige Ansätze hat der EuGH mit beredtem Schweigen schlicht übergangen.

Wenn der EuGH mit Blick auf die zweite der beiden Fragen ferner antwortet, dass „nur die mit Verfahren/Methoden der Mutagenese, die herkömmlich bei einer Reihe von Anwendungen angewandt wurden und seit langem als sicher gelten, gewonnenen Organismen [...] ausgeschlossen sind",[19] dann gehören jedenfalls genomeditierte Organismen eindeutig nicht zu den vom Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/18/EG ausgenommenen GVO. Zwar hat der EuGH weder definiert, unter welchen Voraussetzungen von einer „Reihe von Anwendungen", noch ab wann von einer „seit langem

15 Zur Einordnung als Verfahren der Genomeditierung oben in Fußnote 5 und Conseil d'État, 3e et 8e ch., 3 oct. 2016, n°388649, *Confédération Paysanne*, ECLI:FR:CECHR:2016:388649.20161003: 23.

16 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 54.

17 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 27–38.

18 Generalanwalt Bobek, Schlussanträge, Rechtssache C-528/16, Confédération paysanne u. a.: 66.

19 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 54.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

als sicher gelten[den]“ Anwendung auszugehen ist.[20] Aber er hat auf die ihm gestellte Frage des Conseil d’État geantwortet, der ausdrücklich wissen wollte, ob nur solche GVO, die „mit schon vor Erlass der Richtlinie bestehenden konventionellen Methoden der Zufallsmutagenese durch ionisierende Strahlung oder chemische Mutagene erzeugt wurden“, oder ob wirklich „alle durch Mutagenese gewonnenen genetisch veränderten Organismen“ vom Anwendungsbereich der Richtlinie ausgenommen sind.[21] Der EuGH hat diesbezüglich aber, jetzt eindeutige Differenzierungen vornehmend, in seinen Urteilsgründen expressis verbis festgehalten, die Richtlinie könne nicht so ausgelegt werden, dass sie „mit neuen Verfahren/Methoden der Mutagenese, die seit dem Erlass der Richtlinie entstanden sind oder sich hauptsächlich entwickelt haben, gewonnene Organismen von ihrem Anwendungsbereich ausschließt“.[22] Damit bezog er sich auf diejenigen „Verfahren/Methoden der gezielten Mutagenese [...], die mit dem Einsatz von Gentechnik verbunden sind, die seit dem Erlass der Richtlinie 2001/18 entstanden sind oder sich hauptsächlich entwickelt haben“.[23] Das seien diejenigen Verfahren, über welche „das vorlegende Gericht [...] befinden muss“.[24] Diese Verfahren hat der EuGH wiederum bei seiner Schilderung des Ausgangsverfahrens unter Bezugnahme auf die Ausführungen des vorlegenden französischen Gerichts als „Verfahren/Methoden der gezielten Mutagenese, bei denen neue gentechnische Verfahren wie die Mutagenese mithilfe von Oligonukleotiden oder die Mutagenese mithilfe zielgerichteter Nuklease zur Anwendung kämen“, identifiziert.[25]

22.2.2 Folgen für „Freisetzung“ und „Inverkehrbringen“

Dass genomeditierte Organismen von der Richtlinie 2001/18/EG ausnahmslos erfasste GVO sind, gilt zunächst nur für die Richtlinie selbst, welche den Bereich der (experi-

20 Darin liegt ein wesentliches Problem des Urteils, weil deshalb keinesfalls gesichert ist, dass jedwede als „konventionell“ betitelte Mutagenesetechnik zum Ausschluss damit erzeugter Organismen von der GVO-Regulierung führt.

21 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 25.

22 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 51.

23 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 47.

24 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 47.

25 EuGH, C-528/16, Confédération paysanne u. a., ECLI:EU:C:2018:583: 23. Unklar geblieben ist der EuGH dagegen in der Frage, ob auch die Verfahren der chemisch oder physikalisch induzierten Zufallsmutagenese in vitro an pflanzlichen Zellen zu GVO führen, die gleichwie genomeditierte Organismen nicht von der Richtlinie 2001/18/EG ausgenommen sind. Aufgrund seiner eigenen Ausführungen hat der Conseil d’État diese Folgerungen aus dem EuGH-Urteil aber konsequenterweise gezogen: Conseil d’État, 7 février 2020, Organismes obtenus par mutagenèse: 6. Hierzu ferner Dederer, 2019: 244.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

mentellen) Freisetzung und des (kommerziellen) Inverkehrbringens von allen Arten von GVO abdeckt. Für den Bereich des Inverkehrbringens, d. h. der Vermarktung, gelten daneben aber auch speziellere, produktspezifische Regeln, nämlich für Saat- und Pflanzgut, Lebens- und Futtermittel, Pflanzenschutz- sowie Arzneimittel. Indes definieren jene unionsrechtlichen Regelwerke ihren jeweiligen Anwendungsbereich unter Rekurs auf den Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/18/EG. Entsprechendes gilt für die alle Arten von GVO betreffenden Regeln über die Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit sowie die Ausfuhr aus der EU (Dederer, 2019: 243; Dederer, 2020: 46–47). Infolgedessen erstreckt sich der gesamte unionsrechtlich geregelte Bereich der Freisetzung und des Inverkehrbringens von GVO uneingeschränkt auf alle genomeditierten Organismen.[26]

Daraus erwachsen zahlreiche praktische Probleme des Normvollzugs (Leopoldina et al., 2019: 19–21; Dederer, 2020: 47–50; siehe van den Daele/Broer, Kap. 21). Feldversuche mit und jeder kommerzielle Anbau von genomeditierten Pflanzen müssen im öffentlich einsehbaren Standortregister verzeichnet werden, weshalb aufgrund historischer Erfahrung ausnahmslos mit Feldzerstörungen zu rechnen ist. Die Vermarktung genomeditierter Organismen bedarf der Genehmigung, die gleichfalls, nach Erfahrungswerten aus der Vergangenheit, in einem langwierigen, aufwendigen, kostenintensiven und hochpolitisierten Verfahren erteilt wird. Dabei setzt die Genehmigung (auch von Feldversuchen) voraus, dass Informationen über Identifizierungs-, Nachweis- und Überwachungsverfahren vorgelegt werden. Bislang existiert aber keine Methode, mit welcher im Fall von bloßen Mutationen nachgewiesen werden könnte, ob die Mutationen überhaupt technisch und, wenn ja, mit welcher Technik sie erzeugt wurden (ZKBS, 2019). Dieses Problem wirkt sich auch auf das Koexistenzregime aus,[27] z. B. bei Fragen der Beweisführung in Haftungsfällen wegen „gentechnischer Kontamination" konventioneller oder ökologischer Produkte. Außerdem können die EU-Mitgliedstaaten den Anbau genomeditierter Pflanzen durch Inanspruchnahme der Opt-out-Regeln z. B. aus bestimmten sozioökonomischen Gründen beschränken oder ganz verbieten. Schließlich müssen die Vorschriften über die gentechnikspezifische Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit auch für Produkte, die genomeditierte Organismen enthalten, daraus bestehen oder aus solchen gewonnen wurden, eingehalten werden.

26 Ferner dürfen auch im ökologischen Landbau keine genomeditierten Organismen verwendet werden (vgl. Leopoldina et al., 2019: 19).

27 Das eigentlich darauf angelegt ist, die Wahlfreiheit der Landwirte und Verbraucher zu sichern und deshalb ein störungsfreies Nebeneinander von gentechnischen, konventionellen und ökologischen Produkten bzw. Produktions- und Vermarktungsketten zu gewährleisten.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

22.2.3 Folgen für das „geschlossene System“

Für die Verwendung von GVO im geschlossenen System (z. B. in Laboren, Gewächshäusern, Tierhaltungsräumen, Industrieanlagen) gilt auf Unionsebene ein eigenes, von den vorstehend genannten Regeln separiertes, Regelwerk, nämlich die Richtlinie 2009/41/EG,[28] die ihren – auf gentechnisch veränderte Mikroorganismen (GVM) beschränkten – Anwendungsbereich autonom definiert. Deshalb erstreckt sich das Urteil des EuGH, das sich ausschließlich auf die Auslegung der Richtlinie 2001/18/EG bezieht und dabei vollständig im Kontext dieser Richtlinie verbleibt, nicht automatisch auf die GVM-Definition und die Ausnahmebestimmungen der Richtlinie 2009/41/EG.

Allerdings sind die GVO- bzw. GVM-Definitionen sowie die Ausnahmebestimmungen der beiden Richtlinien 2001/18/EG und 2009/41/EG nach Wortlaut und Regelungsstruktur praktisch identisch. Identisch sind auch die Schutzzwecke beider Richtlinien. Dass die Richtlinie 2009/41/EG in diesem Zusammenhang das Vorsorgeprinzip (anders als die Richtlinie 2001/18/EG) nicht ausdrücklich erwähnt, ist dabei unproblematisch. Denn dessen Bedeutung für die Auslegung und Anwendung der Richtlinie 2009/41/EG ergibt sich unmittelbar aus dem primären Unionsrecht (Art. 191 Abs. 2 Unterabs. 1 Satz 2 AEUV). Schließlich werden beide Richtlinien von dem gleichen Gedanken beherrscht, wonach sie nur für solche GVO bzw. GVM keine Geltung haben sollen, die sich als empirisch sicher erwiesen haben.[29] Daher sprechen die besseren Gründe dafür, dass genomeditierte Mikroorganismen im Lichte des EuGH-Urteils als GVM von der Richtlinie 2009/41/EG erfasst und ausnahmslos reguliert werden (Kahrmann/Leggewie, 2018: 764; Dederer, 2019: 243 f.; Spranger, 2019a; Dederer, 2020: 51 f.; Voigt, 2021: 51 ff.).

22.2.4 Welthandelsrechtliche Folgen

Die gentechnikrechtliche Marktzulassungspflicht für den Import von GVO in die EU wirkt sich welthandelsrechtlich als Handelshemmnis für Drittstaaten (z. B. Argentinien, Kanada oder die USA) aus. Dessen Rechtfertigung könnte daran scheitern, dass die Union für Organismen, welche aus herkömmlicher Zufallsmutagenese hervorgegangen sind, keine Zulassungspflicht vorgesehen hat, obwohl jene Methoden in weit größerem Maße Mutationen und Off-Target-Effekte und damit potenzielle, nicht vorab umfassend bewertete Risiken für Umwelt und Gesundheit hervorrufen als Techniken

28 Richtlinie 2009/41/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen. In: ABl. EU L 125, 21.05.2009: 75–97.

29 Vgl. Erwägungsgrund 17 der Richtlinie 2001/18/EG und Erwägungsgrund 25, Art. 3 Abs. 1 lit. b, Anhang II Teil B Richtlinie 2009/41/EG.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der Genomeditierung, also der gezielten Mutagenese (Leopoldina et al., 2019: 10/14/32; zu gesellschaftlichen Einstellungen gegenüber Mutagenese und Genome-Editing siehe Hampel et al., Kap. 24). Deshalb lässt sich argumentieren, dass eine Zulassungspflicht für genomeditierte Mutagenese-Organismen nicht notwendig und dass ein unterschiedliches Schutzniveau für konventionelle Mutagenese-Organismen einerseits und genomeditierte Organismen andererseits diskriminierend, willkürlich und deshalb inkonsistent, also mit dem Recht der Welthandelsorganisation (World Trade Organization – WTO) unvereinbar ist (Leopoldina et al., 2019: 27–29; anders Spranger, 2019b: 11–14).

22.2.5 Wirtschaftliche Folgen

Die beschriebenen rechtlichen Folgen ziehen weitreichende wirtschaftliche Folgen nach sich, namentlich für Saatgutentwickler bzw. Sortenzüchter und für Tierzüchter. Der Aufwand für Forschung und Entwicklung bis zur Marktzulassung wird sich, wegen der Anforderungen vor allem der Genehmigungsverfahren für Freilandversuche und Vermarktung, deutlich erhöhen (vgl. McFadden/Smyth, 2019: 451; Qaim, 2020: 144). Die Rückverfolgbarkeitspflichten lassen die Kosten im Verlauf der Produktions- und Vertriebskette gleichfalls steigen. Dabei ist nicht gesichert, dass sich alle diese Kosten im Zuge des Produktabsatzes vollständig amortisieren (Purnhagen/Wesseler, 2020: 6–9). Denn bspw. die gentechnikspezifische Kennzeichnung kommt einem faktischen, wenn auch vom Recht formaliter nicht intendierten, Warnhinweis an die Abnehmer gleich und hindert deshalb nach aller bisherigen Erfahrung die Verkäuflichkeit des betreffenden Produkts. Opt-out-Regeln können den Anbau genomeditierter Pflanzen vollständig ausschließen und damit den Kauf bzw. Verkauf des betreffenden Saatguts gänzlich unattraktiv machen. In gleicher Weise kann sich ein nationales Koexistenzregime, zumal wenn es eine verschuldensabhängige Haftung wegen „GVO-Verunreinigung“ vorsieht, prohibitiv auswirken.

Die Nutzung der Genomeditierung dürfte daher nicht nur für Saatgutentwickler bzw. Sortenzüchter und für Tierzüchter abschreckend sein (Leopoldina et al., 2019: 21), sondern auch für Exporteure in die EU (vgl. Gocht et al., 2020: 21; Smyth/Lassoued, 2019: 338). Daraus können sich gewaltige, nicht nur die Landwirtschaft, sondern auch die Umwelt erfassende, Rückkopplungseffekte für Drittstaaten, insbesondere Entwicklungsländer (Leopoldina et al., 2019: 29), aber auch für die EU selbst ergeben (Gocht et al., 2020: 15–20). Mit nachteiligen Auswirkungen ist insbesondere für die Wettbewerbsfähigkeit der Landwirtschaft und deren Attraktivität für in- und ausländische Investoren zu rechnen (Smyth/Lassoued, 2019: 338–339). Zugleich wird durch diese Entwick-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

lungen aber auch der europäische Forschungsstandort massiv geschwächt (Leopoldina et al., 2019: 19–21; Smyth/Lassoued, 2019: 338; siehe auch van den Daele/Broer, Kap. 21).

22.3 Schlussfolgerungen

Die rechtlichen und wirtschaftlichen Folgen des EuGH-Urteils lassen eine schnelle Änderung der Rechtslage unumgänglich erscheinen. Vorschläge hierzu liegen weitgehend ausformuliert auf dem Tisch (Leopoldina et al., 2019: 33–34; siehe für einen differenzierten, Aspekte der Nachhaltigkeit in den Blick nehmenden Vorschlag Renn, Kap. 23). Es verhält sich dabei auch keineswegs so, als bräuchte der EU-Gesetzgeber stets unabsehbar viele Jahre für eine Rechtsänderung.[30] Der Unionsgesetzgeber mag wegen der fraglichen Akzeptanz der Gentechnik in der Bevölkerung eine Änderung der Richtlinie 2001/18/EG ungern in Angriff nehmen zu einer aktuellen Erhebung der Einstellung in der deutschen Bevölkerung siehe Hampel et al., Kap. 24). Hier ist aber politische Führung gefragt in dem Sinne, dass die Politik, sofern sie die Einsicht in die Notwendigkeit einer Deregulierung selbst gewonnen hat, dieser Einsicht gemäß handelt und den sich daraus ergebenden Weg der Rechtsänderung mit dem Willen zur Überzeugung gegenüber der Öffentlichkeit klar kommuniziert und vorzeichnet.

22.4 Literaturverzeichnis

Beck, F. (2019): All about that risk? A (re-)assessment of the CJEU's reasoning in the „genome editing" case. In: Zeitschrift für Europäisches Umwelt- und Planungsrecht (EurUP) 17(2): 246–255.

Dederer, H.-G. (2019): Genomeditierung ist Gentechnik. Eine kritische Analyse des EuGH-Urteils Confédération paysanne u.a. In: Zeitschrift für Europäisches Umwelt- und Planungsrecht (EurUP) 17(2): 236–245.

Dederer, H.-G. (2020): Das EuGH-Urteil vom 25.07.2018 und dessen Folgen für die Rechtslage nach dem Gentechnikrecht. In: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (Hrsg.): 8. Fachtagung Gentechnik. Erlangen: 41–52.

Faltus, T. (2018): Mutagene(se) des Gentechnikrechts. Das Mutagenese-Urteil des EuGH schwächt die rechtssichere Anwendung der Gentechnik. In: Zeitschrift für Umweltrecht (ZUR) 10: 524–534.

30 In Notsituationen wie der COVID-19-Pandemie vermag der Gesetzgeber sogar binnen weniger Wochen zu handeln. Siehe die innerhalb von weniger als einem Monat angenommene Verordnung (EU) 2020/1043 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Juli 2020 über die Durchführung klinischer Prüfungen mit genetisch veränderte Organismen enthaltenden oder aus solchen bestehenden Humanarzneimitteln zur Behandlung oder Verhütung der Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) und deren Abgabe. In: ABl. L 231 vom 17.07.2020: 12–16.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Gocht, A. et al. (2020): Economic and environmental consequences of the ECJ genome editing judgement in agriculture. Thünen Working Paper, No. 150. Johann Heinrich von Thünen-Institut, Braunschweig.

Gürtler, P. et al. (2019): Genome Editing. In: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (Hrsg.): Band 11 der Schriftenreihe Gentechnik für Umwelt- und Verbraucherschutz. Erlangen.

Kahrmann, J./Leggewie, G. (2018): Gentechnikrechtliches Grundsatzurteil des EuGH und die Folgefragen für das deutsche Recht. In: Natur und Recht (NuR) 40: 761–765.

Leopoldina Nationale Akademie der Wissenschaften/Deutsche Forschungsgemeinschaft/Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2019): Wege zu einer wissenschaftlich begründeten, differenzierten Regulierung genomeditierter Pflanzen in der EU. Halle (Saale).

McFadden, B. R./Smyth, S. J. (2019): Perceptions of genetically engineered technology in developed areas. In: Trends Biotechnol. 37(5): 447–451.

Purnhagen, K./Wesseler, J. (2020): EU regulation of new plant breeding technologies and their possible economic implications for the EU and beyond. In: Applied Economic Perspectives and Policy: 1–17. DOI: 101002/aepp.13084.

Qaim, M. (2020): Role of new plant breeding technologies for food security and sustainable agricultural development. In: Applied Economic Perspectives and Policy 42(2): 129–150.

Seitz, C. (2018): Modifiziert oder nicht? Regulatorische Rechtsfragen zur Genoptimierung durch neue biotechnologische Verfahren. In: Zeitschrift für Europäisches Wirtschaftsrecht (EuZW) 18: 757–764.

Smyth, S. J./Lassoued, R. (2019): Agriculture R&D implications of the CJEU's gene-specific mutagenesis ruling. In: Trends Biotechnol. 37(4): 337–340.

Spranger, T. M. (2018): Neue Techniken und Europäisches Gentechnikrecht. In: Neue Juristische Wochenschrift (NJW): 2929–2930.

Spranger, T. M. (2019a): Memorandum zur Frage der Übertragbarkeit der Ausführungen des Europäischen Gerichtshofes in der Rs. C-528/16 auf den Regulierungsbereich der Systemrichtlinie 2009/41/EG. Unter: https://www.bfn.de/fileadmin/BfN/recht/Dokumente/System_Memorandum_final.pdf [21.01.2021].

Spranger, T. M. (2019b): Memorandum zur Frage der welthandelsrechtlichen Implikationen des Urteils des Europäischen Gerichtshofes in der Rs. C-528/16. Unter: https://www.bfn.de/fileadmin/BfN/recht/Dokumente/Welthandelsrecht_Memorandum_final_2.pdf [21.01.2021].

van der Meer, P. et al. (2021): The status under EU law of organisms developed through novel genomic techniques. In: European Journal of Risk Regulation: 1–20. DOI:10.1017/err.2020.105.

Voigt, B. (2018): Anmerkung: Genomeditierung = Gentechnik. In: Zeitschrift für das gesamte Lebensmittelrecht (ZLR) 05: 654–663.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Voigt, B. (2021): GVO oder nicht? Eine Untersuchung zur Auslegung von GVO-Definitionen im Unions- und Völkerrecht mit Blick auf neue molekularbiologische Züchtungstechniken. LIT Verlag, Münster.

Voigt, B./Münichsdorfer, A. (2019): Regulation of genome editing in plant biotechnology: European Union. In: Dederer, H.-G./Hamburger, D. (Hrsg.): Regulation of genome editing in plant biotechnology. A comparative analysis of regulatory frameworks of selected countries and the EU. Springer, Cham: 137–238.

Wasmer, M. (2019): Roads forward for european GMO policy – Uncertainties in wake of ECJ judgment have to be mitigated by regulatory reform. In: Front. Bioeng. and Biotechnol. 7: 132. DOI:10.3389/fbioe.2019.00132.

ZKBS = Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (2019): Zur Identifizierbarkeit von Genomeditierungen in Pflanzen. Kommentar zu Y. Bertheau. Unter: https://www.bvl.bund.de/ZKBS/DE/Kommentare/02_IdentGenomedit_Pflanzen/IdentGenomedit_Pflanzen_node.html [21.01.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Ortwin Renn

23. Gentechnische Anwendungen im Spiegel der nachhaltigen Entwicklung

23.1 Einleitung

Das Verhältnis von Gentechnik und Nachhaltigkeit ist von vielen Unsicherheiten und Unklarheiten geprägt. Die etablierte Strukturierung in ökologische, ökonomische und soziale Nachhaltigkeit bietet sich an, um die wesentlichen Auswirkungen unterschiedlicher gentechnischer Anwendungen auf eine nachhaltige Entwicklung zu überprüfen und zu kategorisieren (Gottwald, 2011; Niggli, 2012; EASAC, 2013; Rösch et al., 2020). Vor allem geht es darum, die Ambivalenz gentechnischer Innovationen in Bezug auf ihre Nachhaltigkeitsbilanz aufzuzeigen. Aufgrund der Vielzahl an Gestaltungsmöglichkeiten hängt es weitgehend von der jeweiligen Anwendung der Gentechnik als Querschnittstechnologie ab, ob und in welchem Maße nachhaltige Ziele erreicht werden können (Clément/Ajena, 2021).

In den folgenden Abschnitten steht die Kompatibilität gentechnischer Anwendungen in Bezug auf die ökologische, ökonomische und soziokulturelle Komponente der Nachhaltigkeit im Vordergrund. Dabei geht es um eine Einordnung der Chancen und Risiken der Gentechnik im Zusammenhang mit den Zielen der Nachhaltigkeit, wie sie etwa in den von der UN verabschiedeten *Sustainable Development Goals* (SDGs) zum Ausdruck kommen (UN, 2019; One Planet Network, 2020: 67/73).

23.2 Klassifizierung gentechnischer Anwendungen

Bei der Gentechnologie handelt es sich um eine sogenannte Querschnittstechnologie. Die Anwendungsbereiche der Gentechnologie lassen sich grob in vier große Felder unterteilen (Steinhoff, 2005; Matyushenko et al., 2016):

Ein großes Feld ist die medizinische und pharmazeutische Anwendung, die oft als *„rote" Gentechnik* bezeichnet wird (zum wissenschaftlichen Sachstand siehe Fehse, Kap. 6). In der Medizin liegen die Anwendungsfelder vor allem in der Therapie und in

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der Diagnose, in der Pharmazie wird die Gentechnik in erster Linie für die Entwicklung und auch die Herstellung von Arzneimitteln verwendet. Bereits heute wird mit gentechnisch erzeugten Alpha-Interferonen die Leukämie und mit Beta-Interferonen die multiple Sklerose bekämpft und mit gentechnisch hergestellten Seren ein verbesserter Schutz gegen Hepatitis geboten. Diese und weitere Anwendungen sind zwar auch mit Risiken verbunden, der Nutzen der Anwendungen überwiegt aber bei weitem die möglichen Gesundheitsrisiken. Dass Medikamente Nebenwirkungen haben können, ist kein Spezifikum gentechnisch hergestellter Pharmazeutika. Inwieweit von der Produktion gentechnisch erzeugter Pharmazeutika spezifische Risiken (z. B. Entweichung aus dem Labor) ausgehen, ist weiterhin umstritten; das Ausmaß dieser Risiken kann aber als relativ unbedeutend und regional begrenzt angesehen werden.

Wesentlich kritischer ist dagegen der direkte gentechnische Eingriff am Menschen zu werten, etwa in der Keimbahntherapie. Vor allem in der Diagnose von Krankheiten im pränatalen Stadium sowie in der Reproduktionsmedizin werden zentrale ethische Fragen aufgeworfen (Luger et al., 2017). Auf diese Anwendungen soll aber hier nicht weiter eingegangen werden. Sie sind in anderen Stellungnahmen, auch in diesem Band (siehe Fehse et al., Kap. 9), bereits vielfach kommentiert worden.

Das zweite große Betätigungsfeld der Gentechnologie liegt in der Landwirtschaft, das meist als *„Grüne" Gentechnik* bezeichnet wird (Müller-Röber et al., 2013; zum aktuellen Forschungsstand siehe Clemens, Kap. 7). In der agrokulturellen Anwendung geht es beispielsweise um gentechnisch veränderte Rohstoffe zur Nahrungsmittelproduktion, Resistenzzüchtungen, Intensivierungszüchtungen, Produktivitätssteigerungen, Qualitätsveränderungen und Anreicherungen mit ernährungsphysiologisch erwünschten Zusatzstoffen (etwa Vitaminen). Auch Anwendungen in der Tierzucht werden meist der grünen Gentechnik zugeordnet. Auf diese Anwendungen soll in den folgenden Abschnitten vorrangig eingegangen werden.

Zum Dritten findet man gentechnische Verfahren in speziellen Produktionsprozessen, z. B. bei der Enzymproduktion für Waschmittel. Auch für die Herstellung von Zwischenprodukten für die chemische Synthese können gentechnische Verfahren eingesetzt werden. Dieser Anwendungsbereich ist wenig spektakulär, da die Verfahren selten mit Endprodukten für Konsumentinnen und Konsumenten verbunden sind. Dieser Anwendungsbereich wird häufig als *„weiße" Gentechnik* bezeichnet (Luger et al., 2017: 21).

Zum Schluss findet man gentechnische Verfahren auch im Bereich der Umwelttechnik und Schadstoffbeseitigung. Hierzu zählt unter anderem die sogenannte „Bioremediation". Darunter versteht man den Einsatz von Mikroorganismen zur Entsorgung kontaminierter Böden und Gewässer. Dieser Anwendungsbereich wird meist als *„graue" Gentechnik* bezeichnet (McCormick/Kautto, 2013).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Darüber hinaus findet sich gelegentlich auch die Bezeichnung: *„blaue" Gentechnik*. Sie umfasst gentechnische Anwendungen im Meer (Luger et al., 2017: 21).

Für die Bewertung im Hinblick auf Nachhaltigkeit ist vor allem die Grüne Gentechnik von Bedeutung. Zum einen hat sie mehr als die anderen Anwendungsfelder Auswirkungen auf alle drei Komponenten der Nachhaltigkeit, zum anderen wird von Gruppen, die der Gentechnik kritisch oder skeptisch gegenüberstehen, gerade die Nachhaltigkeit der grünen Gentechnik in Frage gestellt. Daher wird im Folgenden die Grüne Gentechnik auf ihre Wirkungen im Hinblick auf Nachhaltigkeit unter die Lupe genommen.

23.3 Die Grüne Gentechnik

Die Grüne Gentechnik umfasst alle Anwendungen der Gentechnik für die Felder Landwirtschaft, Ernährung und Produktion von Biomasse (für Energie und Rohstoffe). Eine wichtige Motivation für gentechnische Modifikationen ist die Tatsache, dass die bei jeder Züchtung unvermeidbaren Nebenfolgen im Sinne von nicht erwünschten, aber durch weitere Kreuzung unvermeidbaren Merkmalen (etwa geringe Halmfestigkeit) durch gezielte gentechnische Eingriffe vermieden werden können. Gentechnische Veränderungen sind gezielter und treffgenauer als konventionelle Züchtungserfolge (Akademien der Wissenschaften Schweiz, 2013). Das gilt vor allem für Pflanzen, die nach der neuen CRISPR/Cas-Methode entwickelt wurden (Gao, 2018; Metha et al., 2020). Mithilfe der Gentechnik können Nutzpflanzen (und auch Nutztiere) stärker als bisher auf die gewünschte Nutzwirkung hin optimiert und gleichzeitig die bei Züchtungen unvermeidbaren Nebenfolgen weitgehend vermieden werden (Wolter et al., 2019).

Mittels Gentechnik können auch erwünschte Eigenschaften wie Pestizidresistenz oder Schädlingsresistenz in die Pflanze „eingebaut" werden (Morawicki/Diaz Gonzalez, 2018). Bei den gentechnisch veränderten Pflanzen der ersten und zweiten Generation (1970 bis 2010) wurden vor allem solche Eigenschaften gefördert bzw. initiiert, die ertragssteigernd wirkten oder in Anbau, Ernte, Transport und Lagerung wirtschaftliche Vorteile versprachen. In der zweiten und dritten Generation (ab 2010) werden auch spezifische Inhaltsstoffe entweder vermieden, wenn sie unerwünschte Folgen mit sich bringen, oder zugeführt, wenn damit ernährungsphysiologisch erwünschte Eigenschaften wie erhöhter Nährstoffgehalt oder Anreicherung mit bestimmten Spurenstoffen erzeugt werden kann. Ein prominentes Beispiel ist die Vitamin-A-Anreicherung beim sog. „Golden Rice" (Tang et al., 2009; Dubock, 2019; siehe auch van den Daele/Broer, Kap. 21).

Diese potenziellen Vorteile werden von Kritikerinnen und Kritikern wie Befürworterinnen und Befürwortern anerkannt, allerdings unterschiedlich gewichtet. Während

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

die Befürworterinnen und Befürworter diese Anwendungen als einen wichtigen Fortschritt für die Sicherung der weltweiten Ernährung im Umfeld großer Unsicherheiten (Klimawandel, Wasserverknappung, etc.) beurteilen (so auch van den Daele/Broer, Kap. 21), sind die Kritikerinnen und Kritiker überwiegend der Ansicht, dass die Anwendungen vor allem Groß-Produzenten (Agrobusiness) und multinationale Unternehmen begünstigen, aber weder für kleinere Familienbetriebe noch für Verbraucherinnen und Verbraucher Vorteile bringen. Auch die Welternährungslage ließe sich mit Gentechnik nicht nennenswert verbessern (Gottschlich et al., 2017; CSS et al., 2019).

Bei der Frage nach den Risiken gentechnischer Anwendungen sind die Meinungen der Kritikerinnen und Kritiker sowie der Befürworterinnen und Befürworter der grünen Gentechnik stärker polarisiert als bei der Einschätzung der Vorteile. Im Vordergrund der Debatte stehen dabei potenzielle langfristige Gesundheitsschäden und die Möglichkeit eines horizontalen Gentransfers (Morawicki/Diaz Gonzalez, 2018; Islam et al., 2020). Im ersten Falle liegt das Risiko in den möglichen Nebenwirkungen der gentechnisch modifizierten Nahrungsmittel auf die menschliche Gesundheit, im zweiten Falle in der Reduktion der Biodiversität (Busch et al., 2002: 66). Das Risiko beim Gentransfer liegt vor allem darin, dass Eigenschaften von Nutzpflanzen, die gentechnisch verändert wurden, durch Auskreuzen auf Wildpflanzen übertragen werden. Unter Umständen können sich die dann entstehenden neuen Wildpflanzen besser ausbreiten und dabei andere Pflanzen verdrängen. Dies könnte negative Folgen für die Biodiversität und die Verwundbarkeit von fragilen Ökosystemen haben (Carpenter, 2011).

Der Einsatz der Gentechnik ist also mit Chancen und Risiken verbunden. Welche Chancen und welche Risiken aber überwiegen, lässt sich pauschal nicht feststellen, sondern erfordert eine Abwägung im Einzelfall. Herbizidresistente Pflanzen sind sicherlich anders zu bewerten als gentechnisch veränderte Pflanzen, die eigene Abwehrstoffe gegen einen Insektenbefall entwickeln oder die ernährungsphysiologisch wichtige Nährstoffe anreichern. Zudem ist bei jeder Abwägung eine Gewichtung der eingesetzten Kriterien notwendig, die auf der Basis von Wertprioritäten festgelegt werden müssen. Welche Werte aber Priorität gegenüber anderen haben sollen, ist keine Frage der Wissenschaft, sondern der gesellschaftlichen Aushandlung. Dazu kommt noch, dass sich viele Risiken in ihrer Qualität nicht von den Risiken der herkömmlichen Pflanzenzüchtung unterscheiden. Gentechnische Verfahren haben aber das Potenzial, die Entwicklung solcher Risiken zu beschleunigen oder ihr Ausmaß zu verstärken. Gleichzeitig sind mit dem Einsatz gentechnisch veränderter Pflanzen viele Vorteile verbunden, die zu dem Ziel einer ausreichenden und qualitativ hochwertigen Ernährung der Bevölkerung beitragen können (Braun et al., 2013: 18). Dabei ist jedoch immer zu berücksichtigen, dass die Ernährungskrisen der Menschheit weniger das Resultat mangelnder Nah-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

rungsmittel sind als vielmehr Folge verfehlter Landwirtschafts- und Verteilungspolitik oder sich zwangsweise als Konsequenz der mangelnden Kaufkraft, also der weltweiten Armut ergeben (Scholz et al., 2021). Daran werden auch verbesserte gentechnische Verfahren und Produkte wenig ändern.

23.4 Die Nachhaltigkeitsbilanz der Grünen Gentechnik

Das übergeordnete Ziel der *nachhaltigen Entwicklung* innerhalb der Landwirtschaft bietet sich als Leitbild für eine kohärente und am Gemeinwohl orientierte Bewertung gentechnischer Anwendungen an. Wichtig ist dabei, dass alle drei Komponenten der Nachhaltigkeit, die ökologische, wirtschaftliche und soziale Komponente, einbezogen und in ihren jeweiligen Wechselwirkungen analysiert werden (Rösch et al., 2020). Im Folgenden werden diese drei Komponenten näher ausgeführt und die damit verbundenen Implikationen für die Bewertung gentechnischer Anwendungen nach den Kriterien der Nachhaltigkeit abgeleitet.

23.4.1 Die ökologische Komponente der Nachhaltigkeit

Im Rahmen der *ökologischen Nachhaltigkeit* stehen drei Ziele im Fokus: Dekarbonisierung, Dematerialisierung und Renaturalisierung zum Erhalt der natürlichen Biodiversität (Altieri, 2018; Renn et al., 2021). Das Ziel der Dekarbonisierung umfasst die Reduktion von klimaschädlichen Gasen, vor allem CO_2, aber auch anderen Klimagasen wie Methan oder Lachgas. Diese Treibhausgase entstammen überwiegend aus Anlagen zur Energieversorgung, aber auch in einem erheblichen Ausmaß aus der landwirtschaftlichen Praxis (Entwaldung, Entwässerung von Feuchtgebieten, Lachgas-Emissionen, Methan-Emissionen). Bei der Dematerialisierung wird das Ziel verfolgt, wirtschaftliche Produkte und Dienstleistungen mit einem Minimum an Materialeinsatz, Abfall und Emissionen zu erzeugen und dort, wo es nicht vermeidbar ist, auf umweltverträgliche Materialien oder Prozesse auszuweichen. Schließlich umfasst das Ziel der Renaturalisierung den Erhalt der Biodiversität und den Fortbestand naturnaher Ökosysteme, aber auch den Erhalt der Vielfalt bei den Kulturpflanzen und Nutztieren. Was die Gentechnik anbetrifft, lassen sich viele Chancen, aber auch Risiken im Hinblick auf diese drei ökologischen Ziele aufführen. Zunächst die *Chancen:*

a. Gentechnische Anwendungen können dazu beitragen, die Emissionen an CO_2, Lachgas und Methan zu reduzieren (James, 2010; Lotz et al., 2020). Pflanzen können gentechnisch so verändert werden, dass sie beispielweise mit weniger Düngemitteln (und einem insgesamt geringeren Einsatz von Herbiziden oder Pestiziden) auskom-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

men. Allerdings ist der mögliche Beitrag der Gentechnik zur Dekarbonisierung begrenzt; viel entscheidender sind hier die Art der Landnutzung, der Viehbestand und die eingesetzten Anbaumethoden.

b. Gentechnische Anwendungen können zur Effizienzverbesserung bei der Erzeugung von Biokraftstoffen beitragen. Sie dienen dabei der schnelleren Umsetzung der Energiewende in Richtung einer nachhaltigen Energieversorgung. So werden inzwischen mithilfe der Genschere CRISPR/Cas9- mikrobielle Zellen zur verbesserten Produktion von Biokraftstoffen entwickelt (Nymark et al., 2016).
c. Nutzpflanzen, vor allem Getreidesorten, können gentechnisch so modifiziert werden, dass sie die beiden Funktionen der Erzeugung von hochwertigen Nahrungsmitteln und der Produktion von Biomasse zur Vergärung als Komponente einer nachhaltigen Energieversorgung optimal verbinden (Busch et al., 2002: 71). Dadurch kann der Konflikt „Nahrung versus Energie" entschärft werden.
d. Prinzipiell können gentechnisch veränderte Pflanzen höhere Erträge erbringen, was eine Ausweitung landwirtschaftlicher Flächen auf bislang naturnahe Räume begrenzen kann (Bailey-Serres et al., 2019; Islam et al., 2020: 1679).

Der Einsatz von Gentechnik in der Landwirtschaft erzeugt aber auch *Risiken* im Hinblick auf die ökologische Nachhaltigkeit:

a. In der Literatur ist es umstritten, ob der Einsatz von Gentechnik zu einer Netto-Reduktion von Düngemitteln und von Pestiziden bzw. Herbiziden beiträgt. Dabei ist inzwischen belegt, dass z. B. Ackerflächen mit herbizidresistenten Pflanzen weniger Herbizide benötigen, um den gewünschten Effekt zu erzielen.[1] Aber die weltweite Ausweitung herbizidresistenter Kulturen kann den Einsatz von Herbiziden absolut

1 „Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse von 147 veröffentlichten Studien zu gentechnisch veränderten Pflanzen aus den Jahren 1995 bis 2014 kam zu dem Schluss, dass solche Pflanzen in den letzten 20 Jahren vielfältige und greifbare Vorteile gebracht haben. Laut dieser Studie hat die Einführung der GVO-Technologie im Durchschnitt den Einsatz von chemischen Pestiziden um 37 Prozent reduziert, die Ernteerträge um 22 Prozent erhöht und die Gewinne der Landwirte um 68 Prozent gesteigert" (Klümper et al., 2014, zitiert nach Morawicki/Diaz Gonzalez, 2018; Übersetzung durch den Verfasser). „Die Einführung von GV-insektenresistenten und herbizidtoleranten Pflanzen hat das Sprühen von Pestiziden um 581,4 Millionen kg (8,2 Prozent Reduktion) reduziert, und die mit dem Herbizid- und Insektizideinsatz bei diesen Kulturen verbundenen Umweltauswirkungen sind gemessen durch den EIQ-Indikator seit 1996 um 18,5 Prozent gesunken" (Brooks/Barfoot, 2016, zitiert nach Morawicki/Diaz Gonzalez, 2018; Übersetzung durch den Verfasser).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

gesehen begünstigen und andere (biologisch verträglichere) Formen der Unkrautkontrolle verdrängen.[2]

b. Die zu beobachtende Tendenz, universell einsatzfähige gentechnisch modifizierte Pflanzen zu erzeugen, kann zu an die jeweiligen lokalen Bedingungen wenig angepassten Anbaustrukturen führen, die wiederum negative Auswirkungen auf die Biodiversität mit sich bringen können (Busch et al., 2002: 66 ff.). Dieses Risiko ist weniger ein Argument gegen Gentechnik per se (gentechnische Modifikationen können ja auch der Angepasstheit an lokale Gegebenheiten dienen) als eine Kritik an der zu beobachtenden Tendenz der großen Anbieter von gentechnisch veränderten Pflanzen, mit einem begrenzten Spektrum an Produkten den Weltmarkt abzudecken.
c. Wenn wenige Getreidearten durch gentechnische Veränderung so widerstandsfähig und ertragreich werden, dass sie weltweit Verbreitung finden und die Weltgetreideversorgung von ihnen abhängen würde, könnten neue, bisher noch unbekannte Schädlinge oder Virenformen diese Versorgung global gefährden (CSS et al., 2019). Dieses Szenario ist zwar auch bei konventioneller Züchtung gegeben, aber mit dem Einsatz der Gentechnik kann dieser Trend zu einigen dominanten Nutzpflanzen noch wesentlich beschleunigt werden und die Biodiversität bei den Kulturpflanzen erheblich reduzieren (Busch et al., 2002: 66).
d. Ein möglicher Gentransfer von Kultur- auf Wildpflanzen könnte zu einer Verringerung der Biodiversität und einer schwerwiegenden Veränderung der Ökosysteme führen (Braun et al., 2013: 36 ff.). Dieses Risiko wird von den meisten Expertinnen und Experten für sehr gering eingestuft, weil Kulturpflanzen selten Eigenschaften aufweisen, die sie in der Wildnis überleben lassen, aber in einzelnen Fällen ist ein solcher Transfer auch nicht ausgeschlossen (Morawicki/Diaz Gonzalez, 2018). In Extremfällen könnte dies zu einer exponenziell wachsenden Verbreitung besonders angepasster Arten führen (Islam et al., 2020: 1680).

Fazit: Die Anwendung gentechnischer Verfahren hat nur einen geringen Effekt auf die beiden Unterziele der ökologischen Nachhaltigkeit: Dekarbonisierung und Dematerialisierung. In beiden Fällen gibt es geringe Vorteile aber auch Risiken, je nachdem

2 „Allerdings hat durch den zunehmenden Anbau von Glyphosat-toleranten GV-Nutzpflanzen die großflächige Anwendung dieses Pflanzenschutzmittels auf globaler Ebene stark zugenommen. Statt einer Kombination verschiedener Wirkstoffe wird häufig nur noch Glyphosat verwendet. Dies erhöht einerseits das Risiko von Resistenzentwicklungen in Unkräutern und führt andererseits zu einer höheren Belastung der Umwelt mit einem einzelnen Wirkstoff" (Braun et al., 2013: 39; siehe auch Coyette et al., 2002).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

welche Anwendungen man betrachtet (Niggli, 2012; Godfray, 2015). Bei der Frage der Renaturalisierung und der Biodiversität ergeben sich aber größere Chancen und Risiken. Wenn gentechnisch veränderte Pflanzen gezielt auch auf nährstoffärmeren Böden Erträge sicherstellen, den jeweiligen ökologischen Bedingungen am Einsatzort angepasst sind und kaum oder keine Chancen für eine Auswilderung bestehen, können sie zum dritten Ziel der ökologischen Nachhaltigkeit substanziell beitragen (EASAC, 2013). Wenn diese Bedingungen nicht erfüllt sind, ist der Beitrag entweder vernachlässigbar oder sogar negativ. Das gilt vor allem für gentechnische Pflanzen, bei denen das Risiko eines horizontalen Gentransfers besteht (Busch et al., 2002: 63).

23.4.2 Die ökonomische Komponente der Nachhaltigkeit

Im Rahmen der *ökonomischen Komponente der Nachhaltigkeit* stehen ebenfalls drei Ziele im Vordergrund: die Versorgung der Menschheit mit basalen Gütern und Dienstleistungen (hier vor allem der Ernährung), die Förderung der Kreislaufwirtschaft und die Sicherstellung langfristiger und sozial abgesicherter Beschäftigungs- und Eigentumsverhältnisse (Gliessman, 2015; Renn et al., 2021). Das Thema Grundversorgung und Versorgungssicherheit ist dabei primäres Ziel des Wirtschaftens überhaupt. Die Leitidee der Kreislaufwirtschaft ist eng mit den oben behandelten ökologischen Zielen verknüpft. Nach dem Prinzip „von der Wiege bis zur Bahre" sind alle Stationen der Wertschöpfungskette zu beachten (Zink/Geyer, 2017). Das dritte Ziel der langfristig gesicherten Arbeitsverhältnisse ist im Bereich der Landwirtschaft vor allem auf die Existenzfähigkeit bäuerlicher Betriebe ausgerichtet. Ähnlich wie bei der ökologischen Komponente lassen sich hier wieder Chancen und Risiken der Gentechnik aufzeigen. Zunächst die *Chancen*:

a. Die Befürworterinnen und Befürworter der Gentechnik sehen in dieser Querschnittstechnologie vielfache Möglichkeiten, eine wachsende Weltbevölkerung ohne Ausweitung der landwirtschaftlich genutzten Flächen ausreichend zu ernähren (Breeman et al., 2017; Zaidi et al., 2019; siehe van den Daele/Broer, Kap. 21). Dabei können gentechnisch veränderte Pflanzen zum einen mehr Erträge liefern, an neue klimatische Anforderungen angepasst und gegenüber Konkurrenzpflanzen und Fressfeinden geschützt werden. Dieses Potenzial wird von vielen Kritikerinnen und Kritikern der Gentechnik bestritten oder zumindest als wenig effektive Form der Sicherung der Ernährung für alle herausgestellt (Vogt/Hagemann, 2010).
b. Die Ziele der Kreislaufwirtschaft werden durch den Einsatz der Gentechnik weder positiv noch negativ berührt. Allenfalls könnten durch den verminderten Einsatz von Agro-Chemikalien weniger Abfälle, die nicht biologisch abbaubar sind, anfallen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Dies setzt aber voraus, dass auch deutlich weniger Pestizide und Herbizide bei gentechnisch veränderten Pflanzen verwendet werden (Lotz et al., 2020).

c. Da durch den Einsatz von gentechnisch veränderten Pflanzen die Erträge gesteigert und damit auch die Einkommen der in der Landwirtschaft Tätigen erhöht werden können, kann die Gentechnik, zu einer verbesserten und dauerhaften Existenzsicherung der landwirtschaftlichen Betriebe beitragen (Müller-Röber et al., 2013; Kellermann, 2020a). Wie später bei den Risiken ausgeführt, wird dieser Einkommenseffekt aber von vielen Kritikerinnen und Kritikern der Gentechnik nur bei den Großbetrieben gesehen.

Auch bei der ökonomischen Nachhaltigkeit lassen sich *Risiken* der Gentechnik aufzeigen:

a. Der Anspruch, dass Gentechnik zur Sicherung der Ernährung der Weltbevölkerung beitrage, geht an den eigentlichen Ursachen der mangelnden Versorgung vor allem ärmerer Bevölkerungsteile vorbei. Wesentliche Treiber sind hier die hohe Inanspruchnahme landwirtschaftlicher Flächen zur Fleischerzeugung (Viehhaltung), die ungleiche Verteilung von Ressourcen zwischen den Ländern und innerhalb eines Landes, die ungleichen Eigentumsverhältnisse und die Handelspolitik der mächtigen Länder (Vogt/Hagemann, 2009; Montenegrode, 2020). Durch den hohen Industrialisierungs- und Konzentrationsgrad, der mit Gentechnik verbunden ist, könnten diese Ungleichgewichte noch verstärkt und die Ernährung vor allem der ärmeren Schichten der Bevölkerung zunehmend gefährdet werden (IPES-Food, 2016).
b. Wie schon oben ausgeführt, sind die Bemühungen zur Kreislaufwirtschaft in der Landwirtschaft nur marginal mit der Frage der Gentechnik verbunden. Man könnte allenfalls als mögliches Risiko aufzählen, dass durch die Abhängigkeit der landwirtschaftlichen Betriebe von großen agro-industriellen Konzernen die bestehenden Strukturen der konventionellen Landwirtschaft gestärkt werden, die einer konsequenten Umsetzung des Kreislaufgedankens entgegenstehen (Busch et al., 2002: 71).
c. Der Einsatz der Gentechnik verspricht betriebswirtschaftliche Vorteile, aber nicht für alle. Kritikerinnen und Kritiker der Gentechnik betonen, dass kleinere und familiär geführte Höfe, Betriebe in Subsistenzwirtschaft oder solche in kleinräumigen Agrarlandschaften kaum oder gar nicht von gentechnisch veränderten Pflanzen profitieren. Der Einsatz der Gentechnik begünstig nach dieser Sichtweise lediglich große Agrarfarmen mit starker Ausprägung zu Monokulturen (IPES-Food, 2017). Neben den damit verbundenen ökologischen Risiken (siehe oben) verdrängt die zunehmend industrialisierte (und damit auch mit Gentechnik verbundene) Landwirtschaft die Existenzgrundlage der bisherigen Kultur von Klein- und Fami-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

lienbetrieben. Befürworterinnen und Befürworter der Gentechnik wenden dagegen ein, dass diese Risiken nicht von dem Einsatz der Gentechnik abhängen, sondern mit der Skalen-Ökonomie der Agrarmärkte zu tun hat. Je größer die Betriebe, desto kostengünstiger können sie produzieren und zwar weitgehend unabhängig von der Produktionsweise. Gentechnik könne, wenn entsprechend ausgeprägt, auch und gerade für Kleinbäuerinnen und Kleinbauern wichtige Vorteile bieten (Zaidi et al., 2019; Montenegrode, 2020).

d. Aus wirtschaftlichen Gründen, so die Skeptikerinnen und Skeptiker, sei eher eine Einengung des Angebots an gentechnisch veränderten Pflanzensorten auf einige wenige weltweit einsatzfähige Nutzpflanzen zu erwarten als eine Differenzierung nach kleinräumigen Anforderungen. Dadurch könnte auch die Artenvielfalt weiter dezimiert und der Weg in eine nachhaltige Kreislaufwirtschaft verbaut werden (Morawicki/Diaz Gonzales, 2018). Befürworterinnen und Befürworter der Gentechnik halten diesem Argument entgegen, dass es gerade mit dem Einsatz der Gentechnik, vor allem der CRISPR/Cas-Technologie möglich sei, regional angepasste Nutzpflanzen zu erzeugen (Zhang et al., 2020). Ein Markt für regionale Produkte sei durchaus für die Industrie attraktiv und werde auch bereits genutzt. Vor allem ermögliche die Gentechnik, Nutzpflanzen an die zu erwartenden Klimaänderungen und die neuen Siedlungsstrukturen von Stadt und Land anzupassen (Islam et al., 2020: 1680). Zudem gebe es weder einen Zwang zur Monofunktionalisierung (die Ausrichtung von Kulturpflanzen auf eine einzige zu optimierende Kenngröße, wie etwa Ertrag pro Hektar), noch ginge diese Entwicklung von der Gentechnik aus.

e. Auskreuzungen mit gentechnisch veränderten Organismen können insbesondere für ökologisch wirtschaftende Landwirtinnen und Landwirte, aber auch für Imkerinnen und Imker zu ökonomischen Einbußen bis hin zur Existenzbedrohung führen (Braun et al., 2013: 36). Viele Kritikerinnen und Kritiker sind skeptisch, ob die rechtlich vorgeschriebenen Mindestabstände und die Vorgaben zur fachlichen Praxis ausreichen, um die Koexistenz von konventionellem oder ökologischem auf der einen und durch transgene Nutzpflanzen geprägtem Landbau auf der anderen Seite sicherzustellen.

Fazit: Unbestritten hat Gentechnik das Potenzial, mittel- und langfristige wirtschaftliche Vorteile für Anbieter von Agrardienstleistungen, Saatguthersteller und landwirtschaftliche Betriebe zu bieten. Umstritten ist, wem diese Vorteile überwiegend zugutekommen. Dabei ist zu beachten, dass viele Einkommens- und Struktureffekte durch andere Faktoren stärker beeinflusst werden und der Einsatz der Gentechnik hier nur eine geringe Rolle spielt. In welche Richtung sich die (überschaubaren) Wirkungen der

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Gentechnik entwickeln, hängt weitgehend von den Rahmenbedingungen des Gentechnikeinsatzes ab (EASAC, 2013). So haben z. B. genossenschaftlich organisierte Kleinbetriebe in Indien eigene Labore für gentechnisch modifizierte Pflanzen gegründet, um die eigene Existenzfähigkeit zu verbessern (Kuruganti, 2009). Umgekehrt können große Agrarfarmen mithilfe gentechnisch veränderter Pflanzen effizienter wirtschaften und kleinere Betriebe aus dem Markt drängen (Busch et al., 2002: 72). Ob das ohne Gentechnik anders verlaufen würde, ist dabei allerdings fraglich. Gentechnik kann im laufenden Konzentrationsprozess kaum als Verursacher, aber durchaus als Promotor dieser Entwicklung angesehen werden. Bei der Frage der Einkommenssicherung auch für kleinere Betriebe ist die Situation analog einzuschätzen. Theoretisch kann der Einsatz der Gentechnik auch das Einkommen von Kleinbetrieben verbessern und auf Dauer sicherstellen, aber unter den gegebenen Marktbedingungen ist diese Chance selten verwirklicht. Das muss aber in Zukunft nicht so weiterbestehen, wenn entsprechende Änderungen in der Marktstrategie der Anbieterfirmen vorgenommen werden oder neue Regulierungen in Kraft treten würden. Zurzeit kommen aber die Vorteile der Gentechnik überwiegend den großen und kapitalkräftigen Landwirtschaftsbetrieben zugute.

23.4.3 Die soziale Komponente der Nachhaltigkeit

Mit Blick auf die *soziale Komponente der Nachhaltigkeit* lassen sich vier Ziele für den Bereich der Gentechnik ausmachen: Gleichheit der Lebensbedingungen (intra- und intergenerationale Gerechtigkeit), Erhalt der menschlichen Gesundheit, Souveränität und Teilhabe am wirtschaftlichen und politischen Geschehen sowie soziale und kulturelle Akzeptanz (Opielka/Peter, 2018: 12 ff.; Renn et al., 2021). Ähnlich wie bei der ökologischen und der ökonomischen Komponente lassen sich hier wieder Chancen und Risiken der Gentechnik aufzeigen. Zunächst die *Chancen:*

a. Die Gewährleistung der inter- und intragenerationalen Gerechtigkeit ist das Herzstück der Nachhaltigkeit. In fast allen Definitionen und Erläuterungen zur Nachhaltigkeit spielt der Gedanke der gerechten Teilhabe der Menschen an den natürlichen und wirtschaftlich erzeugten Ressourcen eine zentrale Rolle. Inwieweit die Anwendungen der Gentechnik auf diese zentrale Größe Einfluss nehmen, ist in der Literatur umstritten (Knöpffler, 2018: 118). Die Befürworterinnen und Befürworter betonen, dass mit dem Einsatz der Gentechnik mengenmäßig ausreichende und auch für ärmere Bevölkerungsschichten bezahlbare Nahrungsmittel verfügbar werden. Auch kleinere landwirtschaftliche Betriebe könnten langfristig von einer engen Kooperation mit Saatgutherstellern und anderen Zulieferindustrien profitieren, denn gerade kleinere und einkommensschwache Betriebe in den Entwicklungsländern

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

(und nicht nur die Großgrundbesitzerinnen und Großgrundbesitzer) könnten mit den gentechnisch veränderten Sorten mehr Einkommen, vor allem aber langfristige Einkommenssicherheit, erzielen (Brookes/Barfoot, 2016). Die Kritikerinnen und Kritiker der Gentechnik bestreiten diese Vorteile (Gottwald, 2011).

b. Was die Gesundheit anbetrifft, können gentechnische Anwendungen, vor allem wenn sie bestimmte Nährstoffe in Pflanzen anreichern helfen, positive Gesundheitsauswirkungen mit sich bringen (Islam et al., 2020: 1679). Bestes Beispiel ist die Erhöhung der Vitamin-A-Konzentration in der Reispflanze, um damit Vitaminmangel auszugleichen (Buiatti et al., 2013; Giuliano, 2017). Solche positiven gesundheitlichen Effekte sind mit der Ausweitung der CRISPR/Cas-Technik in Zukunft noch häufiger zu erwarten (Gao, 2018).

Bei den beiden Unterpunkten Teilhabe und Akzeptanz gibt es keine positiven Effekte, allerdings weisen vor allem die Befürworterinnen und Befürworter darauf hin, dass die Risiken, die sich in diesen beiden Punkten ergeben, nicht von der Gentechnik per se ausgehen, sondern von der Art ihrer Einführung und Regulierung abhängen. Dagegen betonen die Gegnerinnen und Gegner vor allem die folgenden *Risiken:*

a. Wie schon bei den wirtschaftlichen Auswirkungen beschrieben, begünstigen gentechnische Verfahren vor allem Großbetriebe und agro-industrielle Kooperationen, etwa zwischen Saatgutherstellern, Chemieunternehmen, größeren Betrieben und der Nahrungsmittelindustrie. Dabei bleiben kleinere und auf lokale Märkte orientierte Betriebe außen vor und sind nicht mehr konkurrenzfähig (IPES-Food, 2017; Gottwald, 2018). Die Konzentration auf große Agrarbetriebe nimmt weltweit zu und damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer ungerechten Verteilung von Ressourcen auf die jetzige und die kommende Generation. All dies ist nicht zwangsläufig mit dem Einsatz von Gentechnik verbunden, sondern liegt im globalen Trend mit und ohne den Einsatz der Gentechnik. Allerdings können gentechnische Anwendungen als Beschleuniger und Unterstützer dieses Trends interpretiert werden.
b. Viele Kritikerinnen und Kritiker der Gentechnik befürchten, dass gentechnisch verändertes Saatgut die bestehende Abhängigkeit der Landwirtinnen und Landwirte von wenigen Großfirmen verstärken könnte (Morawicki/Diaz Gonzales, 2018). Da es sich bei gentechnisch verändertem Saatgut fast ausschließlich um Hybridsorten handelt, sind die Landwirtinnen und Landwirte darauf angewiesen, immer wieder neues Saatgut bei dem jeweiligen Hersteller zu kaufen. Zudem werden von multinationalen Unternehmen Patente an Nutzpflanzen erworben, durch die sie ihre Macht gegenüber Konkurrenten und Abnehmern ausbauen können (Busch et al., 2002: 72). Viele Beobachterinnen und Beobachter sind daher besorgt, dass vor allem die klei-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

nen, oft auf Subsistenz hin ausgerichteten Kleinbetriebe in den Entwicklungsländern in zunehmende Abhängigkeiten geraten, weil sie keine freie Wahl mehr haben zu entscheiden, welches Saatgut sie kaufen wollen und wie sie ihre traditionellen Rechte wahren können. Inzwischen bieten einzelne Firmen auch Gesamtpakete an (etwa Herbizide mit herbizidresistentem Saatgut), die langfristige Abhängigkeiten zementieren können.[3] Insofern besteht das Risiko, dass die Abhängigkeiten zunehmen und die Handlungsfreiheit der in der Landwirtschaft tätigen Personen weiter abgebaut wird.

c. Die Ablehnung der Gentechnik war zu Beginn der Debatte stark von Sorgen um gesundheitliche Nebenwirkungen gentechnisch veränderter Pflanzen geprägt. Bei der Gentechnik der ersten und zum Teil der zweiten Generation wurden häufig Botenstoffe oder Marker eingesetzt, die auf die Resistenz der Pflanzen Einfluss nehmen (Promotoren, Trailor etc.). Diese Resistenzen, etwa gegen Herbizide, können sich auf andere Pflanzen (etwa Unkräuter) übertragen oder auch bei den Konsumentinnen und Konsumenten der Pflanzen (Tiere und Menschen) Probleme erzeugen (so wurden etwa in den frühen Jahren der Gentechnikanwendung Antibiotika eingesetzt). Inzwischen sind mit CRISPR/Cas diese Nebenwirkungen auf ein Minimum reduziert (Metha et al., 2020). Kritikerinnen und Kritiker der Gentechnik weisen aber weiterhin auf mögliche, nicht erkannte Langzeiteffekte gentechnisch veränderter Pflanzen hin und halten das Risiko von gesundheitlichen Langzeitfolgen für noch nicht ausreichend geklärt (Cellini et al., 2004; Catak/Atalay, 2020).

d. Durch die Aufnahme von fremden Gensegmenten können beim Menschen allergische Reaktionen ausgelöst werden, wenn eine Unverträglichkeit besteht (Islam et al., 2020: 1682). Kritikerinnen und Kritiker befürchten, dass bei Konsumentinnen und Konsumenten über die Herkunft der Fremdgene keine Kenntnis herrsche, wodurch allergische Reaktionen nicht mehr vorhersehbar werden.[4] Befürworterinnen und Befürworter der Gentechnik sehen dagegen keinen Grund zur Sorge: Bei fast allen als Fremdgene eingesetzten Arten liegen nach den Erfahrungen der medizinischen Praxis keine Fälle von allergischen Reaktionen vor. Außerdem könne man dieses Problem durch eine entsprechende Kennzeichnung regeln (Worm et al., 2021).

3 „Gegner der Grünen Gentechnik verknüpfen die Anwendung von GV-Pflanzen oft mit der Abhängigkeit von Bauern von einigen wenigen Saatgutfirmen, die nebst Patentrechten für das Saatgut auch die Patentrechte für die zugehörigen Pflanzenschutzmittel besitzen. Die Stärkung der Agrarforschung an öffentlichen Institutionen und der Wissenstransfer in Entwicklungsländer könnten dieser Entwicklung entgegenwirken" (Braun et al., 2013: 50).

4 „Was die menschliche Gesundheit betrifft, so ist die größte Befürchtung die Schaffung neuer Allergene und der Gentransfer von GVO-Lebensmitteln auf menschliche Zellen oder die Darmmikroflora" (Klümper/Qaim, 2014; Übersetzung durch den Verfasser).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Allerdings ist zu beachten, dass bei einer starken Ausweitung des Einbaus von fremden Gensegmenten Allergikerinnen und Allergiker die Übersicht verlieren, welche potenziell allergenen Stoffe in welchen Lebensmitteln vorhanden sind. Auch hier ändert sich durch die Einführung von neuen gentechnischen Verfahren, die nicht mehr auf den Einbau von Fremdgenen angewiesen sind, die Ausgangssituation, allerdings bleibt das Risiko prinzipiell bestehen. Ähnliche Argumente gelten auch für Futtermittel (Snell et al., 2012).

e. Zweifellos bestehen bei der Gentechnik erhebliche Akzeptanzprobleme (Peters et al., 2007; Renn, 2018; zu einer aktuellen Befragung der deutschen Bevölkerung siehe Hampel et al., Kap. 24; scharfe Kritik an der geringen Akzeptanz der Gentechnik in Europa üben van den Daele/Broer, Kap. 21). Diese sind in Europa besonders stark ausgeprägt, aber Bedenken gegen Gentechnik bis hin zu Protesten und Verwüstungen von Feldern mit gentechnisch veränderten Pflanzen finden sich auch in Asien, den USA und selbst einigen Schwellen- und Entwicklungsländern (Sikora/Rzymski, 2021). Dabei ist der Protest weitgehend durch die Wahrnehmung eines mangelnden Nutzens für Verbraucherinnen und Verbraucher, die Sorge um eine weitere Industrialisierung der Landwirtschaft und die Ablehnung einer von Konzernen bestimmten Form der Landnutzung geprägt (Renn, 2007). Mangelnde Akzeptanz hat auch prägenden Einfluss auf die Regulierung von gentechnisch veränderten Pflanzen und Tieren, wie z. B. in der Novel Food Verordnung der EU. Denn Politikerinnen und Politiker reagieren auf die zum Teil gut organisierten Gruppen, die der Gentechnik kritisch gegenüberstehen, und versuchen, über strenge Regulierungen die öffentliche Meinung zur grünen Gentechnik positiv zu beeinflussen.

f. Indirekt verbunden mit den Akzeptanzproblemen sind rechtliche und finanzielle Risiken, die sich aus den bestehenden gesetzlichen Regelungen und Regulierungen ergeben (Bernauer et al., 2011). Finanzielle Haftungen sind häufig nicht auf nachweisbare Schäden (etwa auf die Gesundheit) bezogen, sondern sind mit der Nichteinhaltung von Reinheitsgeboten (die z. B. durch bestimmte Anteile gentechnisch veränderter Produkte in Nahrungsmitteln festgelegt sind) oder der Verletzung von Abstands- und Zulassungsbestimmungen verbunden (Busch et al., 2002: 76 ff.).

Fazit: Gerade im Bereich der sozialen Nachhaltigkeit sind die Potenziale für Chancen eher gering, dagegen die Risiken besonders umfassend, aber nicht unbedingt schwerwiegend. Mehr noch als im Bereich der ökologischen und ökonomischen Nachhaltigkeit sind die Chancen und Risiken oft zwei Seiten derselben Medaille. So führen die erhöhten Erträge verbunden mit geringeren Kosten für Pestizide und Herbizide zu mehr Einkommen und betriebswirtschaftlicher Konkurrenzfähigkeit landwirtschaftlicher

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Betriebe, aber dies kann gerade Konzentrationsprozesse, die Kleinbetriebe zur Vergrößerung oder Aufgabe zwingen, fördern und die Abhängigkeit der kleinen Betriebe von den mächtigen Partnern der Wertschöpfungskette vergrößern. Die Funktionalisierung der Nahrungsmittelproduktion, die durch die Anwendungen der Gentechnik unterstützt wird, verspricht mehr Effizienz, trägt aber gleichzeitig zu einer Entfremdung der Konsumentinnen und Konsumenten von oft romantisierenden Leitbildern einer bäuerlichen Landwirtschaft bei (siehe Hampel et al., Kap. 24). In den Augen vieler Betrachterinnen und Betrachter reiht sich die Gentechnik in eine Assoziationskette von maximaler Profitausrichtung, industrialisierten Praktiken, inhumaner Tierhaltung und wirtschaftlichen Konzentrationsprozessen ein (Renn, 2018). All das ist nicht zwangsläufig mit dem Einsatz der Gentechnik verbunden, wird aber in den mentalen Modellen einer Großzahl von Menschen besonders in Europa so wahrgenommen (Sikora/Rzymski, 2021: 298). Nach wie vor ist die geringe Akzeptanz verbunden mit entsprechend strikten staatlichen Regulierungen. Mehr und mehr stehen nicht mehr die nachweisbaren oder auch durch Evidenz nachgewiesenen Folgen für Ökologie, Wirtschaft und Sozialwesen im Vordergrund, sondern vielmehr die Einhaltung von Regelungen ohne Bezug zu einem nachweisbaren Schaden (Callaway, 2018).

23.5 Aussichten

Mit der landwirtschaftlichen Gentechnik sind zahlreiche offene Fragen um Folgewirkungen für Natur und Artenvielfalt, Mensch und Organismus verbunden. Viele dieser Fragen betreffen Chancen und Risiken vor allem im Hinblick auf die Ziele der nachhaltigen Entwicklung. Ob sich Chancen und Risiken in ihrer Qualität von den Folgewirkungen der herkömmlichen Pflanzenzüchtung unterscheiden, ist strittig. Gentechnische Anwendungen besitzen aber das Potenzial, die Entwicklung sowohl der Chancen wie der Risiken zu beschleunigen oder im jeweiligen Ausmaß zu verstärken. Gleichzeitig sind mit dem Einsatz gentechnisch veränderter Pflanzen Erwartungen verbunden, zu dem Ziel einer ausreichenden und qualitativ hochwertigen Ernährung der Bevölkerung beitragen zu können (Islam et al., 2020). Ernährungskrisen haben sich allerdings häufiger als Folge verfehlter Landwirtschafts- und Verteilungspolitik herausgestellt. Sie ergeben sich oft als Konsequenz der mangelnden Kaufkraft, also der weltweiten Armut. Politisches und wirtschaftliches Fehlverhalten kann aber auch durch verbesserte gentechnische Verfahren und Produkte nicht ausgeglichen werden. Gleichzeitig kann die Gentechnik nicht als Sündenbock für alles, was in der globalen Landnutzung problematisch verläuft, verantwortlich gemacht werden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Die Zukunft der Gentechnik hängt stark vom Gestaltungswillen der beteiligten Akteurinnen und Akteure ab.[5] Wenn man die drei Komponenten der Nachhaltigkeit als Bewertungskriterien zu Grunde legt, wird deutlich, dass die Gentechnik wesentliche Potenziale für eine auf Nachhaltigkeit orientierte Transformation der Gesellschaft bietet. Gleichzeitig sind aber mit der Gentechnik viele zum Teil übergreifende Risiken verbunden, die aber durch eine sachlich fundierte und von Werten des Gemeinwohls getragene Gestaltung zumindest eingeschränkt, wenn nicht sogar vermieden werden können (Dürnberger, 2019: 68ff.). Die Analyse der verschiedenen Auswirkungen auf die drei Komponenten der Nachhaltigkeit zeigt auf, dass die negativen Konsequenzen nicht zwangsläufig mit dem Einsatz der Gentechnik verbunden sind und sich die positiven Folgen auch nur dann durchsetzen werden, wenn sie aktiv gewollt in die Geschäftspolitik der Unternehmen, aber auch in die Regulierungspolitik der Regierungen einbezogen werden. Eine der Nachhaltigkeit verpflichtete Anwendungsstrategie für gentechnisch modifizierte Pflanzen (und auch Tiere) könnte neue Impulse für eine weitere öffentliche Debatte um die Vorteile und Nachteile der Gentechnik setzen.[6]

Die Zeit für eine Neubesinnung ist gerade günstig. Die Gentechnik hat als Streitthema in den letzten drei, vier Jahren in der Öffentlichkeit an Schärfe verloren (Albrecht

5 „Rechenschaftspflicht kann auch in Form von Forschungsmanagement oder wissenschaftspolitischen Organisationen erfolgen, die sich direkt an Prozessen der gemeinschaftlichen Überprüfung mit Landwirten, Verbrauchern und Arbeitern entlang der gesamten Lieferkette, in denen die gentechnischen Technologien ihre Spuren hinterlassen, unter realen Kontextbedingungen beteiligen. Anstatt als Strafmaßnahme gesehen zu werden, ermöglicht uns die Rechenschaftspflicht, den Fortschritt – oder das Fehlen davon – bei den oben genannten Elementen zu überwachen, was letztendlich ein strengerer Ansatz für die Technologiebewertung bedeutet, aber dafür auch den Weg für die Schaffung öffentlichen Vertrauens vorbereitet" (Montenegrode, 2020; Übersetzung durch den Verfasser).

6 „Wir schlagen vor, dass einige Bedenken in einem Dialog gütlich ausgehandelt werden können. Deontologische Argumente wie die Natürlichkeit sind schwieriger zu verhandeln, da sie sich auf tief empfundene ethische oder kulturelle Werte beziehen. Ein Schritt nach vorne wäre es aber, wenn auch für diesen Argumentationsstrang die Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Dialog informierte Entscheidungen treffen könnten und gleichzeitig diese Entscheidungen in einer respektvollen Weise koexistieren können. Innerhalb des Kontextes sozialer Bewegungen können gentechnisch veränderte Sorten auch für bestimmte Funktionen gut passen oder begrüßt werden, sofern sie Eigenschaften enthalten, die zu erfolgreichen IPM-Programmen beitragen und sozial verträglich sind. [...] Zum Beispiel können Machtfragen rund um den Einsatz von Gentechnik schwierig zu lösen sein, da sie Teil einer komplexen gesellschaftlichen Debatte über die Verteilung von Erträgen zwischen allen Beteiligten (Züchter, Landwirte, Handel, Verbraucher) sind und auch mit Diskussionen über Monopole zu tun haben. Es können jedoch institutionelle Vereinbarungen getroffen werden, um solche Machtfragen konstruktiv anzugehen. Es gibt Wettbewerbsgesetze, die unerwünschte Monopole verhindern oder aufbrechen können. Gemeinsame Vereinbarungen können in der Diskussion zwischen den Interessengruppen entwickelt werden [...]" (Lotz et al., 2020: 27f.; Übersetzung durch den Verfasser).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

et al., 2017). Mit CRISPR/Cas kommt eine neue Debatte auf, die von den gentechnikkritischen NGOs wie Greenpeace inzwischen differenzierter als früher aufgegriffen wird. Mein Eindruck ist, dass der Protest insgesamt etwas verhaltener ausfällt, weil auch die Kritikerinnen und Kritiker der Gentechnik Fortschritte in der Berücksichtigung ihrer Anliegen wahrnehmen. Nach wie vor gibt es aber gegen Anwendungen in der industriellen Landwirtschaft große Vorbehalte, vor allem in den Umweltverbänden. Hier wird mit Argwohn beobachtet, ob man das Alte mit neuen Namen wie Bioökonomie und Biotechnologie erneut salonfähig machen will. Zwar ist die Auseinandersetzung nicht mehr so verbissen wie vor zehn Jahren, aber bei den NGOs bleibt das Thema sensibel.

Die Themen der Auseinandersetzung haben sich auch im Verlauf der Debatte geändert. Am Anfang stand der Gesundheitsschutz im Vordergrund, also die Frage, ob gentechnisch veränderte Lebensmittel die menschliche Gesundheit mittel- und langfristig gefährden können. Heute stehen andere Anliegen im Vordergrund: die industrialisierte Landwirtschaft, die Abhängigkeit von Großkonzernen, die zunehmende Industrialisierung der Nahrungskette, langfristige ökologische Veränderungen sowie die Beschränkung (und damit Reduzierung) der Kulturpflanzen auf wenige gentechnisch veränderte Sorten (Islam et al., 2020). Auch wenn die Themen sich wandeln, bleiben die Leitbilder, die hinter Zustimmung und Ablehnung stehen, relativ konstant und unbeweglich (Renn, 2018; Gottwald, 2018: 101 f.). Zum einen findet man die Vision einer naturnahen Landwirtschaft, getragen von kleinen ländlichen Betrieben, die sich und die umgebende Bevölkerung ausreichend ernähren können und dabei gleichzeitig auf ökologische Werte, wie Erhalt der Biodiversität und hohe Bodenqualität, achten. Ziel ist die Selbstversorgung in einer Region, weniger der Export. Dieser Entwurf funktioniert global nur, wenn wir die heutigen Ernährungsgewohnheiten von Fleisch auf mehr pflanzliche Kost umstellen und auch höhere Preise für Lebensmittel als akzeptabel einstufen.

Bei dem Gegenentwurf ist die Landwirtschaft ein Wirtschaftsfaktor wie jeder andere, mit hohem Modernisierungspotenzial auf der Basis von Digitalisierung und Gentechnik. Es geht um mehr Effizienz und Erhöhung der Erträge, weil immer weniger Boden zur Verfügung steht. Wegen der weiter anwachsenden Weltbevölkerung muss in dieser Vision die Produktivität enorm gesteigert werden. Dieser Entwurf würde eine Änderung unserer Ernährung nicht erforderlich machen und auch einen hohen Fleischbedarf in den sich entwickelnden Ländern verkraften. Gentechnik ist dabei nur ein Baustein unter vielen: Letztendlich stehen am Ende dieser Entwicklung der Modernisierung einige wenige global agierende Agrarkonzerne, die weltumspannend die Bo-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

denbewirtschaftung für Nahrungsmittel oder Biostoffe mithilfe modernster Technik und wissenschaftlich geprüfter Optimierung übernehmen.[7]

Aufbauend auf diesen beiden gegensätzlichen Visionen, die jeweils Endpunkte eines breiten Spektrums an Visionen widerspiegeln, könnte der Rekurs auf Nachhaltigkeit eine Form des Dialogs zwischen den Fronten ermöglichen (Acatech, 2012; One Planet Network, 2020: 22). Wie oben angedeutet, ist die Gentechnik weder per se nachhaltig noch nicht-nachhaltig. Entscheidend ist die Frage, wie die Anwendungen der Gentechnik ausgestaltet werden, sodass sie den Zielen der Nachhaltigkeit dienen können. Unbestritten ist, dass die Menschheit die Ressourcen der Erde nicht übernutzen darf und die Emissionen und Abfälle reduzieren bzw. in die Kreislaufwirtschaft integrieren muss (Kellermann, 2020b). Dazu kann, bei entsprechenden Rahmenbedingungen und Zielsetzungen, die Gentechnik einen Beitrag leisten.

Zu den ökologischen Zielen der Nachhaltigkeit treten noch die ökonomischen und die sozialen Aspekte. Beide spielen bei der Debatte um Gentechnik zurzeit noch eine untergeordnete Rolle, obwohl gerade die Frage nach sozialer Gerechtigkeit und Autonomie mit der Praxis von Gentechnik eng verbunden ist. Nicht zuletzt geht es um die Struktur der Landwirtschaft. Gentechnik kann Monokulturen unterstützen, aber auch die Vielfalt an Lebensmitteln erweitern. Im Moment wird Gentechnik eher dazu eingesetzt, die Zahl der für Lebensmittel eingesetzten Pflanzensorten zu reduzieren. Das ist eine Frage der Prioritätensetzung, nicht der Methodik.

Damit Nachhaltigkeit als Leitidee für den Einsatz der Gentechnik auch faktisch umgesetzt wird, sind neue kooperative Formen der Verständigung zwischen Industrie, Landwirtinnen und Landwirten, Umweltschutzorganisationen sowie politischen Regulierungsinstanzen notwendig. Dabei muss das Thema Gentechnik in einen größeren Zusammenhang mit Landnutzung, Treibhausgasemissionen und Ernährungsverhalten eingebettet werden (Butkowski et al., 2020). Die Einrichtung solcher kooperativer Netzwerke und Plattformen könnte dazu führen, Treiber und Hemmnisse landwirtschaftlicher Praktiken systemisch zu beleuchten, vor allem unter der Randbedingung der Digitalisierung, der neuen Entwicklungen in der Gentechnik (CRISPR/Cas) und der Forderung nach nachhaltiger Entwicklung (Clément/Ajena, 2021). Wenn man diese größeren Themen miteinander verzahnt, ist die Gentechnik ein Mosaikstein unter vielen. Das könnte auch dazu beitragen, dass Befürworterinnen und Befürworter sowie Kriti-

7 „Beispielsweise könnte bei [...] partizipativen Modellen angesichts zukünftiger Technikkontroversen stärker darauf geachtet werden, von Beginn an nicht allein auf die Potenziale und Risiken der zu behandelnden Technologie zu fokussieren, sondern darüber hinaus bewusst auch Subkonflikte und Vorstellungswelten, Metaphern und Narrationen in der Diskussion zuzulassen sowie zum Thema zu machen“ (Dürnberger, 2019: 251).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

kerinnen und Kritiker der Gentechnik ihr Gesicht wahren können. Das heißt nicht, dass man im Rahmen dieser Netzwerke nicht auch über Gentechnik und ihre Möglichkeiten und Grenzen debattieren sollte, aber dieses Thema ist in einem größeren Rahmen von neuen Entwicklungen, Transformationen und Überschneidungen mit anderen Feldern wie Energie und Süßwassernutzung eingebunden (Gottwald, 2011). Mit einem Ansatz wie „neue Leitbilder für die Landwirtschaft und Landnutzung der Zukunft" wäre viel mehr gewonnen als mit einem engen Dialog zum Thema Gentechnik. Dann kämen Themen wie Methoden der Saatgutverbesserung, ob über Züchtung, Gentechnik oder andere Methoden, oder Intensivierung der Landnutzung von selbst zur Sprache (Godfray, 2015: 205). Auch die Anpassung an den Klimawandel wäre ein wesentlicher Gesichtspunkt, z. B. welche Rolle gentechnisch veränderte Pflanzen bei der Strategie der Anpassung („adaptation") an die Auswirkungen des jetzt schon eingetretenen Klimawandels spielen könnten. Mit solchen Dialogen über Zusammenhänge kann man Themen wie Gesundheit, Landwirtschaft und Ernährung ohne ideologische Scheuklappen zusammenbringen und die Implikationen der unterschiedlichen Leitbilder für Landwirtschaft auf der Basis der oben aufgezeigten Kriterien für Nachhaltigkeit überprüfen.

Im Rahmen sozialer Bewegungen ist Gentechnik häufig zur Mobilisierung von Protest und Akzeptanzverweigerung eingesetzt worden. Dabei übernimmt die Debatte um ihre Risiken und Probleme häufig eine Stellvertreterfunktion für die grundlegende Fragestellung, ob ein weiteres Voranschreiten der Landwirtschaft in Richtung auf industrielle Verwertungseffizienz und Verwertungsfunktionalität wünschenswert sei. Um die Chancen der Gentechnik sinnvoll zu nutzen, die Risiken effektiv begrenzen und verantwortbar mit dieser neuen Technologie umgehen zu können, muss der gesellschaftliche Diskurs über die Zukunft der Landwirtschaft verstärkt und die Nutzung der Gentechnik erkennbar in einen von Kriterien der Nachhaltigkeit geprägten Gestaltungsauftrag eingebunden werden.

23.6 Literaturverzeichnis

Acatech (2012): Perspektiven der Biotechnologie-Kommunikation. Kontroversen – Randbedingungen – Formate. (Acatech Position). Springer Verlag, Heidelberg.

Akademien der Wissenschaften Schweiz (2013): Gentechnisch veränderte Nutzpflanzen und ihre Bedeutung für eine nachhaltige Landwirtschaft in der Schweiz. Akademien der Wissenschaften der Schweiz, Bern.

Albrecht, S. et al. (2017): Green genetic engineering and genome editing. In: TATuP – Zeitschrift für Technikfolgenabschätzung in Theorie und Praxis 26(3): 64–69, Online-Publikation 18.12.2017. DOI: 10.14512/tatup.26.3.64.

Altieri, M. A. (2018): Agroecology: The science of sustainable agriculture. CRC Press, Boca Raton.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Bailey-Serres, J. et al. (2019): Genetic strategies for improving crop yields. In: Nature 575(7781): 109–118.

Benbrook, C. (2016): Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. In: Environmental Science Europe 28(3), Online-Publikation 02.02.2016. DOI: 10.1186/s12302-016-0070-0.

Benighaus, C./Renn, O. (2009): Das Mediationsverfahren zur Anwendung in der grünen Gentechnik. In: Göpfert, J./Moos, T. (Hrsg.): Konfliktfelder beackern. Dialog- und Partizipationsverfahren bei fundamentalen Technikkonflikten am Beispiel der Grünen Gentechnik. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden: 65–92.

Bernauer, T. et al. (2011): Government regulation and public opposition create high additional costs for field trials with GM crops in Switzerland. In: Transgenic Research 20: 1227–1234.

Braun, R. et al. (2013): Gentechnisch veränderte Nutzpflanzen und ihre Bedeutung für eine nachhaltige Landwirtschaft in der Schweiz. Akademien der Wissenschaften Schweiz, Bern.

Breeman, G. et al. (2017): Food security and the sustainability of GMOs in the United States and the European Union. In: Barling, D. (Hrsg.): Advances in food security and sustainability. Elsevier, New York: 165–193. DOI: 10.1016/bs.af2s.2017.09.005.

Brookes, G./Barfoot, P. (2016): Global income and production impacts of using GM crop technology 1996–2014. In: GM Crops Food 7: 38–77.

Buiatti, M. et al. (2013): The application of GMOs in agriculture and in food production for a better nutrition: two different scientific points of view. In: Genes Nutrion 8: 255–270.

Busch, R. J. et al. (2002): Grüne Gentechnik – ein Bewertungsmodell. Utzverlag, München.

Butkowski, O. K. et al. (2020): Examining the social acceptance of genetically modified bioenergy in Germany: Labels, information valence, corporate actors, and consumer decisions. In: Energy Research & Social Science 60, Online-Publikation 16.10.2019. DOI: 10.1016/j.erss.2019.101308.

Callaway, E. (2018): CRISPR plants now subject to tough GM laws in European Union. In: Nature 560(7716): 16–17.

Carpenter, J. E. (2011): Impact of GM crops on biodiversity. In: GM Crops 2: 7–23.

Catak, E./Atalay, A. (2020): Review: Effects of GMO agricultural products on living things. In: Journal of Botanical Research, 3: 16–19. DOI: 10.30564/jrb.v2i1.1764.

Cellini, F. et al. (2004): Unintended effects and their detection in genetically modified crops. In: Food and Chemical Toxicology 42: 1089–1125.

Clément, C./Ajena, F. (2021): Paths of least resilience: advancing a methodology to assess the sustainability of food system innovations – the case of CRISPR. In: Agroecology and Sustainable Food Systems 45(5): 637–653. DOI: 10.1080/21683565.2021.1890307.

Coyette, B. et al. (2002): Effect of introducing glyphosate-tolerant sugar beet on pesticide usage in Europe. In: Pesticide Outlook 13: 219–223.

CSS = Critical Scientists Switzerland et al. (2019): Gene drives: A report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations. CSS/ENSSER/VWD, Berlin/Bonn.

Dubock, A. (2019): Golden rice: To combat vitamin A deficiency for public health. In: Zepka, L. (Hrsg.): Vitamin A. Intech open Verlag, London.

Dürnberger, C. (2019): Natur als Widerspruch. Die Mensch-Natur-Beziehung in der Kontroverse um die Grüne Gentechnik. Nomos, Baden-Baden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

EASAC = European Academies Science Advisory Council (2013): Planting the future: opportunities and challenges for using crop genetic improvement technologies for sustainable agriculture. EASAC Policy Report 21. Unter: https://easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Planting_the_Future/EASAC_Planting_the_Future_FULL_REPORT.pdf [07.04.2021].

Gao, C. (2018): The future of CRISPR technologies in agriculture. In: Nature Reviews. Molecular Cell Biology 19(5): 275–76. DOI: 10.1038/nrm.2018.2.

Giuliano, G. (2017): Provitamin A biofortification of crop plants: a gold rush with many miners. In: Current Opinion in Biotechnology 44: 169–180. DOI: 10.1016/j.copbio.2017.02.001[2.

Gliessman, S. R. (2015): Agroecology: The ecology of sustainable food systems. 3. Auflage. CRC press, Boca Raton.

Godfray, C. (2015): The debate over sustainable intensification. In: Food Security 7: 199–208.

Gottschlich, D. et al. (2017): Fazit zum Politikfeld Agro-Gentechnik. In: Gottschlich, D./Mölders, T. (Hrsg.): Politiken der Naturgestaltung. Springer VS, Wiesbaden: 217–224. DOI: 10.1007/978-3-658-08193-5_13.

Gottwald, F.-T. (2011): Biotechnologie, Gentechnik und nachhaltige Entwicklung. In: Otto, K. S./Speck, T. (Hrsg.): Darwin meets Business. Evolutionäre und bionische Lösungen für die Wirtschaft. Gabler, Wiesbaden: 249–258. DOI: 10.1007/978-3-8349-6381-9_22.

Gottwald, F.-T. (2018): Auf der Suche nach Regeln für eine nachhaltige Bioökonomie. Sechs Thesen zur Regulierung aus ethischer Sicht. In: Jahreschrift des DNWE (Hrsg.): Forum Wirtschaftsethik: Bioökonomie und Ethik. Deutsches Netzwerk Wirtschaftsethik, Berlin: 100–105.

IPES-Food (2016): From uniformity to diversity: A paradigm shift from industrial agriculture to diversified agroecological systems. Unter: http://www.ipes-food.org/_img/upload/files/UniformityToDiversity_FULL.pdf [07.04.2021].

IPES-Food (2017): Too big to feed: Exploring the impacts of mega-mergers, consolidation and concentration of power in the agri-food sector. Unter: http://www.ipes-food.org/_img/upload/files/Concentration_FullReport.pdf [07.04.2021].

Islam, R. et al. (2020): Assessment of the effects of genetically modified (GM) foods: A brief study on health and environmental concerns. In: Journal of Materials and Environmental Sciences 11(10): 1676–1688.

James, C. (2010): A global overview of biotech (GM) crops: Adoption, impact and future prospects. In: GM Crops 1(1): 8–12.

Kellermann, K. (2020a): GVP-basierte Landwirtschaft. In: Derselbe (Hrsg.): Die Zukunft der Landwirtschaft. Konventioneller, gentechnikbasierter und ökologischer Landbau im umfassenden Vergleich. Springer Spektrum, Wiesbaden: 75–123. DOI: 10.1007/978-3-658-30359-4_4.

Kellermann, K. (2020b): Fazit. In: Derselbe (Hrsg.): Die Zukunft der Landwirtschaft. Konventioneller, gentechnikbasierter und ökologischer Landbau im umfassenden Vergleich. Springer Spektrum, Wiesbaden: 171–174. DOI: 10.1007/978-3-658-30359-4_6.

Klümper, W./Qaim, M. (2014): A meta-analysis of the impacts of genetically modified crops. In: PLoS One 9: e111629.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Knöpffler, N. (2018): CRISPR-Methode, Nachhaltigkeit und die Grüne Gentechnik. In: Jahreschrift des DNWE (Hrsg.): Forum Wirtschaftsethik: Bioökonomie und Ethik. Deutsches Netzwerk Wirtschaftsethik, Berlin: 116–128.

Kuruganti, K. (2009): Genetic engineering in Indian agriculture. An introductory handbook. In: New Delhi: eSocialSciences.

Lotz, L. A. et al. (2020): Genetic engineering at the heart of agroecology. In: Outlook on Agriculture 49(1): 21–28. DOI: 10.1177/0030727020907619.

Luger, O. et al. (2017): Gentechnologie in der medizinischen Anwendung am Menschen. In: Dieselben (Hrsg.): Gentechnik geht uns alle an! Ein Überblick über Praxis und Theorie. Springer VS, Wiesbaden: 115–160. DOI: 10.1007/978-3-658-15605-3_7.

Matyushenko, I. et al. (2016): Modern approaches to classification of biotechnology as a part of NBIC-technologies for bioeconomy. In: British Journal of Economics, Management & Trade 14(4): 28151.

McCormick, K./Kautto, N. (2013): The bioeconomy in Europe: an overview. In: Sustainability 5(6): 2589–2608.

Mehta, S. et al. (2020): CRISPR/Cas9-edited rice: A new frontier for sustainable agriculture. In: Rakshit, A. et al. (Hrsg.): New frontiers in stress management for durable agriculture. Springer, Singapore: 427–58.

Montenegrode, W. M. (2020): Democratizing CRISPR? Stories, practices, and politics of science and governance on the agricultural gene editing frontier. In: Elementa: Science of the Anthropocene 8(1): 9. DOI: 10.1525/elementa.40.

Morawicki, R. O./Diaz Gonzalez, D. J. (2018): Food sustainability in the context of human behavior. In: Yale Journal of Biological Medicine 91(2): 191–196.

Müller-Röber, M. et al. (Hrsg.) (2013): Grüne Gentechnik. Aktuelle wissenschaftliche, wirtschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Themenband der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW): Forschungsberichte Interdisziplinäre Arbeitsgruppen Band 31. Forum W – Wissenschaftlicher Verlag, Dornburg.

Niggli, U. (2012): Der Prüfstein für die Gentechnologie ist die Nachhaltigkeit. In: Leitungsgruppe des NFP 59 (Hrsg.): Nutzen und Risiken der Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen. Programmsynthese des NFP 59. vdf Hochschulverlag AG, Zürich: 180–183.

Nymark, M. et al. (2016): A CRISPR/Cas9 system adapted for gene editing in marine algae. In: Scientific Reports 25(6): Art. 24951.

One Planet Network (2020): Towards a Common Understanding of Sustainable Food Systems. Unter: https://www.oneplanetnetwork.org/sites/default/files/sfs_programme_glossary_towards_a_common_understanding_of_sfs_2020.pdf [07.04.2021].

Opielka, M./Peter, S. (2018): Soziale Nachhaltigkeit der Landwirtschaft. Vergleichende Nachhaltigkeitsbewertung landwirtschaftlicher Systeme. ISÖ-Text 2018-2. Institut für Sozialökologie, Frankfurt am Main.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Peters, H. P. et al. (2007): Culture and technical innovation, impact of institutional trust and appreciation of nature on attitudes towards food biotechnology in the USA and Germany. In: International Journal of Public Opinion Research 19(2): 191–220.

Renn, O. (2007): Grüne Gentechnik: Konfliktlinien und Möglichkeiten ihrer Überwindung. In: Köstner, B. et al. (Hrsg.): Agro-Gentechnik im ländlichen Raum – Potentiale, Konflikte, Perspektiven. J.H. Röll, Dettelbach: 41–56.

Renn, O. (2018): Gentechnik als Symbol: Zur Risikowahrnehmung der grünen Gentechnik. In: Hucho, F. et al. (Hrsg.): Vierter Gentechnologiebericht. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Forschungsberichte der interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften Band 40. Nomos, Baden-Baden: 161–172.

Renn, O. et al. (2021): The opportunities and risks of digitalisation for sustainable development: a systemic perspective. In: GAIA 30(1): 23–28.

Rösch, C. et al. (2020): Einführung in die Nachhaltigkeit. In: Dieselben (Hrsg.): Bioökonomie im Selbststudium: Nachhaltigkeit und ökologische Bewertung. Zertifikatskurs Bioökonomie. Springer Spektrum, Berlin: 1–11. DOI: 10.1007/978-3-662-61383-2_1.

Scholz, R. W. et al. (2021): Vulnerabilität und Stützung der globalen Ernährungssicherheit durch digitale Daten: Globale Ernährungssicherheit. In: Scholz, R. W. et al. (Hrsg.): Supplementarische Information zum DiDaT Weissbuch: Orientierungen verantwortungsvollen Umgang mit Daten – Orientierungen eines transdisziplinären Prozesses. Nomos, Baden-Baden: 183–193.

Sikora, D./Rzymski, P. (2021): Public acceptance of GM foods: A global perspective (1999-2019). In: Singh, P. et al. (Hrsg.): Policy issues in genetically modified crops: Global perspective. Academic Press, London: 293–315.

Snell, C. et al. (2012): Assessment of the health impact of GM plant diets in long-term and multigenerational animal feeding trials: A literature review. In: Food and Chemical Toxicology 50: 1134–1148.

Steinhoff, C. (2005): Der aktuelle Begriff: Grüne, Rote, Weiße und Graue Gentechnik. Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestages (18/05). Unter: https://www.bundestag.de/resource/blob/513504/26d3241d5107107b47b3cae35d47f428/gruene--rote--weisse-und-graue-gentechnik-data.pdf [07.04.2021].

Tang, G. et al. (2009): Golden rice is an effective source of vitamin A. In: The American Journal of Clinical Nutrition 89(6): 1776–1783.

UNEP (2019): Collaborative framework for food systems transformation: A multi-stakeholder pathway for sustainable food systems. Unter: https://www.oneplanetnetwork.org/sites/default/files/un-e_collaborative_framework_for_food_systems_transformation_final.pdf [07.04.2021].

UN = United Nations (2019): Global Sustainable Development Report. In: The future is now – science for achieving sustainable development. United Nations, New York.

Vogt, M./Hagemann, H. (2010): Zwischen Ernährungssouveränität, Exportorientierung und Energiegewinnung. Sozialethische Analysen zu Landwirtschaft und Ernährungssituation in Afrika. In: Amos International 4: 19 –27.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Wolter, F. et al. (2019): Plant breeding at the speed of light: The power of CRISPR/Cas to generate directed genetic diversity at multiple sites. In: BMC Plant Biology 19(1): 176. DOI: 10.1186/s12870-019-1775-1.

Worm, M. et al. (2021): Nahrungsmittelallergien – ein Überblick. In: HNO Nachrichten 51: 22–27. DOI: 10.1007/s00060-020-7444-z.

Zaidi, S. S. et al. (2019): New plant breeding technologies for food security. In: Science 363(6434): 1390–1391. DOI: 10.1126/science.aav6316.

Zhang, Y. et al. (2020): A CRISPR way for accelerating improvement of food crops. In: Nature Food 1(4): 200–205. DOI: 10.1038/s43016-020-0051-8.

Zink, T./Geyer, R. (2017): Circular economy rebound. In: Journal of Industrial Ecology 21(3): 593–602.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Jürgen Hampel, Constanze Störk-Biber, Michael M. Zwick und Cordula Kropp

24. Landwirtschaft und Medizin – Antipoden bei der Wahrnehmung der Gentechnik in Deutschland

24.1 Einleitung

Neben der Kernenergie gehört die Gentechnik zu den technischen Innovationen, die in Deutschland – und nicht nur hier – die intensivsten gesellschaftlichen Kontroversen ausgelöst haben. Dabei gibt es, wie empirische Studien bereits in den 1990er Jahren gezeigt haben, keine generelle Ablehnung der Gentechnik, sondern stark variierende Bewertungen konkreter Anwendungen der Gentechnik, die von allgemeiner Zustimmung bis hin zu verbreiteter Ablehnung reichen (vgl. Hampel/Renn, 1999). Grob gesagt kann zwischen einer bis heute weitgehend abgelehnten Anwendung der Gentechnik in der Landwirtschaft und einer weitgehend akzeptierten Anwendung der Gentechnik in der Medizin unterschieden werden.

Einen Höhepunkt erreichten die Debatten um die Gentechnik in den späten 1990er Jahren, den „years of controversy" (Durant et al., 2001), in denen sowohl der Import genetisch veränderten Sojas, das Klonschaf Dolly und nach der Jahrtausendwende die Frage der Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen für intensive Diskussionen sorgten (vgl. u. a. Torgersen et al., 2002).

Dass sich diese Debatten sukzessiv beruhigt haben, lag daran, dass zum einen die Stammzelldebatte politisch gelöst wurde und sich zum anderen die in der Öffentlichkeit weitgehend abgelehnte Grüne Gentechnik aus unterschiedlichen Gründen nicht durchsetzen konnte (siehe auch van den Daele/Broer, Kap. 21, und Dederer, Kap. 22). Mangels konkreten, als Gentechnik identifizierbaren Objekten ist die Grüne Gentechnik aus dem Fokus gesellschaftlicher Debatten verschwunden. Mit neuen, präziseren Verfahren genetischer Veränderungen (Genome-Editing), insbesondere mittels

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

der Genschere CRISPR/Cas9,[1] erfährt der Disput eine Wiederbelebung (siehe Clemens, Kap. 7). Diskutiert werden insbesondere die Möglichkeiten und Grenzen der Gentherapie (vgl. Reich et al., 2015; siehe auch Fehse, Kap. 6), aber auch die grundsätzliche Frage, ob es sich bei den neuen Züchtungsformen um Gentechnik handelt oder nicht (siehe auch Fehse et al., Kap. 9).

Die Beruhigung der gesellschaftlichen Auseinandersetzung um die Gentechnik nach den „years of controversy" (Gaskell/Bauer, 2001) ging auch mit einer deutlichen Verschlechterung der Datenlage zu Einstellungen der deutschen Bevölkerung zur Gentechnik einher. Bis 2010 gab es regelmäßige Befragungen zu Einstellungen zur Gentechnik, insbesondere durch einschlägige Eurobarometer-Befragungen der EU-Kommission, die zwischen 1991 und 2010 durchgeführt wurden und vergleichbare Daten bereitgestellt haben. Seither ist ein Mangel an qualitativ guten wissenschaftlichen Daten zur Haltung der deutschen Öffentlichkeit gegenüber der Gentechnik zu beklagen (vgl. Hampel/Zwick, 2016). Dies ist umso bedauerlicher, als in den letzten Jahren das Innovationstempo in diesem Technologiesegment zugenommen hat und nicht zuletzt dank CRISPR/Cas9 eine Vielzahl neuer Anwendungen diskutiert werden (siehe Clemens, Kap. 7).

24.2 Das TechnikRadar

Um dem Defizit an belastbaren wissenschaftlichen Daten zur Wahrnehmung und Bewertung moderner Technologien, nicht nur zur Gentechnik, abzuhelfen, wurde das TechnikRadar von acatech – der Deutschen Akademie der Technikwissenschaften – und der Körber-Stiftung ins Leben gerufen. Konzipiert und wissenschaftlich ausgewertet wird es vom Zentrum für Interdisziplinäre Risiko- und Innovationsforschung der Universität Stuttgart (ZIRIUS). Die jährliche Analyse bietet fundierte Impulse für die öffentliche Debatte um den Stellenwert, die Gestaltung und die Regulierung technischer Innovationen.

Dazu werden im zweijährigen Turnus bundesweite Repräsentativbefragungen (CATI: Computer Assisted Telephone Interview) mit jeweils 2.000 Befragten durchgeführt. Ergänzt werden diese quantitativen Erhebungen durch qualitative Studien, die

1 CRISPR/Cas9 ist eine Methode zur gentechnischen Veränderung von Organismen. Das Akronym CRISPR steht dabei für Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats und bezeichnet ursprünglich bestimmte Sequenzen im Genom von Bakterien, die mit einer spezifischen Immunantwort gegen Viren zusammenhängen. Cas9 ist ein mit diesen Sequenzen assoziiertes Protein, welches das virale Erbgut schneiden kann. 2012 wurde veröffentlicht, dass Cas9 im Labor so programmiert werden kann, dass es spezifisch vorgegebene Sequenzen im Genom finden und schneiden kann (Jinek et al., 2012). Seither wurde die Methode fortlaufend weiterentwickelt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

es erlauben, die Hintergründe der Technikwahrnehmung zu erkunden. Mit dem TechnikRadar 2020 (acatech/Körber-Stiftung, 2020) sind zum ersten Mal seit längerer Zeit Einstellungsdaten zur Gentechnik verfügbar, die mit einem wissenschaftlichen Interesse und einer an den Standards der empirischen Sozialforschung orientierten Stichprobe erhoben wurden.

Das TechnikRadar 2020 mit seinem Schwerpunkt *Bioökonomie* enthält unter anderem Fragen zur Anwendung der Gentechnik in der Landwirtschaft, zu Kunstfleisch, zu Ersatzorganen (aus Stammzellen und von Xenotransplantationen) und zur Gentherapie. In allen drei Anwendungsbereichen wurden zu Vergleichszwecken Einstellungen zu verschiedenen, teilweise auch nicht-gentechnischen Verfahren erhoben. Die wissenschaftliche Bearbeitung des TechnikRadar 2020 oblag dem Autorenteam dieses Beitrags.

24.3 Gentechnik in Landwirtschaft und Ernährung

Zahlreiche empirische Studien haben gezeigt,[2] dass die Grüne Gentechnik von großen Teilen der Öffentlichkeit abgelehnt wird. Betrachtet man empirische Studien, insbesondere die einschlägigen Eurobarometer-Untersuchungen, kann hierfür, anders als gelegentlich unterstellt, weder eine besondere Risikowahrnehmung ihrer Anwendungen noch eine besondere Risikoaversion verantwortlich gemacht werden. Die breite Ablehnung der Grünen Gentechnik fußt vielmehr auf fehlender Nutzenwahrnehmung (Gaskell et al., 2004) und ihrer Inkompatibilität mit Werten von ‚Natürlichkeit' und ‚Tradition', die bis heute von der Werbewirtschaft bedient und verstärkt werden. Auf den europäischen Lebensmittelmärkten spielen gentechnisch veränderte Lebensmittel, soweit sie kennzeichnungspflichtig sind, daher keine Rolle.

Mit der Einführung neuer Züchtungsverfahren durch CRISPR/Cas9 ist die Grüne Gentechnik noch einmal auf die Agenda gekommen, da die neuen Möglichkeiten einerseits die gentechnische Bearbeitung neuer Pflanzen erleichtern und beschleunigen, andererseits neben transgenen Pflanzen[3] auch solche Pflanzen erzeugt werden können, die nur minimale Änderungen an einzelnen Basen im Genom aufweisen und die keine artfremde DNA enthalten (siehe Clemens, Kap. 7). Aufgrund der Tatsache, dass einzelne Mutationen auch natürlich vorkommen könnten, stellte sich dabei die Frage, ob Letztere als gentechnisch veränderte Pflanzen unter das Gentechnikrecht fallen oder nicht. Dem Urteil des Europäischen Gerichtshofes (EuGH) zur Gentechnik und Mutagenese-

2 Eine Übersicht findet sich bei Hampel/Zwick (2016).

3 Transgene Pflanzen enthalten genetisches Material anderer Arten, etwa aus Bakterien.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

züchtung von 2018[4] zufolge fällt die Pflanzenzüchtung mit CRISPR/Cas9 unter das Gentechnikrecht – im Gegensatz zur Mutagenesezüchtung, bei der durch Strahlung oder chemische Einflüsse Mutationen ausgelöst werden (siehe hierzu Dederer, Kap. 22). Diese Züchtungsform wurde zwar als Gentechnik eingestuft, jedoch von der Regulierung ausgenommen, da es sich um eine seit Jahrzehnten etablierte und als sicher geltende Methode handelt.

Im TechnikRadar 2020 haben wir die Einstellungen zu beiden Züchtungstechniken – klassischer Gentechnik, also der gezielten genetischen Veränderung von Nutzpflanzen, und Mutagenese, dem ungezielten Auslösen von genetischen Veränderungen in Nutzpflanzen durch Bestrahlung oder chemische Einwirkungen – untersucht. Zur Mutagenesezüchtung, einer Züchtungsform, die immerhin seit einigen Jahrzehnten angewandt wird, liegen mit dem TechnikRadar erstmals Daten vor.[5] Die bisherige Nichtbeachtung der Mutagenesezüchtung in der sozialwissenschaftlichen Einstellungsforschung ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass sie in der Vergangenheit wenig umstritten war. Mit dem TechnikRadar haben wir hier diesbezüglich Neuland betreten.

Vor dem Hintergrund, dass die Grüne Gentechnik anders als die Mutagenesezüchtung[6] seit Jahrzehnten eine hochkontroverse Technologie ist, wäre zu erwarten, dass sich die Einstellungen zu beiden Züchtungstechnologien grundlegend unterscheiden. Die Ergebnisse des TechnikRadar zeigen aber etwas anderes (vgl. Abb. 1): Wie erwartet wird die Grüne Gentechnik weitgehend abgelehnt. Nur rund jeder Siebte befürwortet sie, etwas mehr als die Hälfte (57,5 %) lehnt sie ab. Wenn man bedenkt, dass die gentechnische Pflanzenzucht Gegenstand intensiver gesellschaftlicher Kontroversen und politischer Regulierungsaktivitäten war und ist, während die Mutagenesezüchtung nie problematisiert wurde, überrascht, dass Letztere auf noch stärkere Ablehnung (61,1 %)

4 C-528/16, siehe unter: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:62016CJ0528&from=DE [17.03.2021].

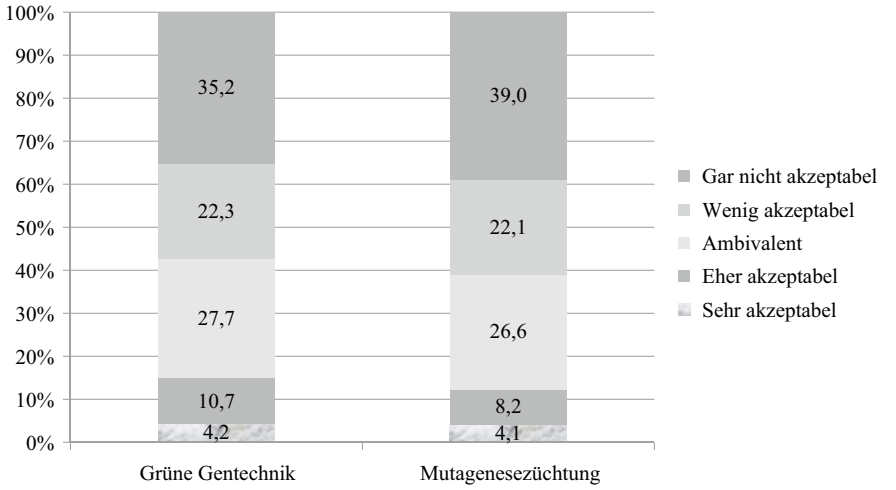
5 Im Fragebogen wurde Mutagenese beschrieben als das „Auslösen ungezielter genetischer Veränderung von Saatgut durch Bestrahlung oder Chemikalien, um neue Sorten zu erhalten. Hieraus können Pflanzen mit gewünschten Eigenschaften ausgewählt werden". Grüne Gentechnik wurde definiert als „gentechnischer Eingriff. D. h. Gene werden gezielt eingefügt, ausgeschaltet oder verändert, um Pflanzen mit gewünschten Eigenschaften zu erhalten." Auf einen direkten Verweis auf CRISPR/Cas9 wurde verzichtet, da nicht davon ausgegangen werden konnte, dass die neuen Verfahren allgemein bekannt sind. Aus Untersuchungen zur Wahrnehmung von cisgenen Pflanzen, denen genetisches Material derselben Art zugefügt wurde, und transgenen Pflanzen ist bekannt, dass weniger die Art der Veränderung als die Tatsache, ob überhaupt eine beabsichtigte genetische Veränderung vorgenommen wird, für die Einstellungsbildung zentral ist (Kronberger et al., 2013).

6 Aus Kapazitätsgründen konnte nicht untersucht werden, ob den Befragten bewusst war, dass zahlreiche Nutzpflanzen seit Langem auf der Mutagenesezüchtung beruhen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

stößt als Gentechnik in der Pflanzenzucht und auf noch geringere Zustimmung. Beide Technologien werden in der Wahrnehmung der Öffentlichkeit sehr ähnlich beurteilt (r = 0,62**).[7]

Abbildung 1: Einstellungen zu Gentechnik und Mutagenesezüchtung; in %



Datenbasis: TechnikRadar 2020, N=2006.

Dieses, in Anbetracht der höchst unterschiedlichen gesellschaftlichen Reaktionen auf beide Technologien, überraschende Ergebnis ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in Deutschland den Werten Natur und Natürlichkeit ein sehr hoher Stellenwert eingeräumt wird. So hält die Mehrheit (50,7 %) der Befragten des TechnikRadar „die konsequente Verwertung der Natur durch den Menschen" für mehr oder weniger verwerflich. Auch ein Verfahren wie die Mutagenesezüchtung, bei der Saatgut durch technische Eingriffe zu Mutationen angeregt wird, scheint nicht mit den romantisierenden Vorstellungen von einer natürlichen Landwirtschaft vereinbar zu sein.

7 Pearsons r wird eingesetzt, um bei metrisch skalierten Variablen zu messen, wie stark y mit ansteigendem x linear zu- (positives r) oder abnimmt (negatives r). Metrisch skaliert sind Variablen, bei denen die Abstände zwischen den einzelnen Merkmalsausprägungen jeweils identisch sind. Pearsons r kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Den Wert ‚0' nimmt Pearsons r an, wenn es zwischen zwei Variablen keinen Zusammenhang gibt. Bei einem perfekten negativen Zusammenhang zwischen zwei Variablen erhalten wir einen r-Wert von -1, bei einem perfekten positiven Zusammenhang erhalten wir den +1. Ein perfekter Zusammenhang besteht dann, wenn die abhängige Variable vollständig durch die unabhängige Variable statistisch erklärt werden kann. Pearsons r erlaubt es, den durch die unabhängige Variable erklärten Anteil der Varianz der abhängigen Variable zu berechnen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Auffällig ist, dass es in Bezug auf die Einstellungen zu Grüner Gentechnik und Mutagenesezüchtung nur geringe soziodemographische Unterschiede gibt. Ebenso wenig unterscheidet sich die Zustimmung zu Grüner Gentechnik und Mutagenesezüchtung bei Personen mit unterschiedlichen Bildungsniveaus (γ = -0,07).[8] Ein bei zahlreichen Untersuchungen zu Technikeinstellungen gefundenes Muster finden wir auch bei den Einstellungen zur Grünen Gentechnik. Besonders kritisch sind ältere Frauen (65 und älter), besonders aufgeschlossen junge Männer (unter 35). Während gut ein Viertel der jungen Männer Gentechnik in der Pflanzenzucht für akzeptabel hält (27,7 %), ist es bei den älteren Frauen nur jede Neunte (11,3 %). Ein ähnliches Muster, wenn auch nicht so ausgeprägt, finden wir auch bei den Einstellungen zur Mutagenesezüchtung, wobei hier die Ablehnung bei Frauen im mittleren Alter (35-65) besonders ausgeprägt ist (73,7 %).

Die Daten des TechnikRadar verdeutlichen, dass die Grüne Gentechnik als Risikotechnologie wahrgenommen wird: zwei Drittel der Deutschen (66,4 %) halten sie für eher oder sehr riskant. Für eine Methode zur Lebensmittelherstellung ist es hoch problematisch, dass nur jeder Neunte (11,6 %) sie für wenig oder gar nicht riskant hält. Bedeutsam ist auch, dass aus Sicht der Öffentlichkeit wenig dafür spricht, die wahrgenommenen Risiken in Kauf zu nehmen. Nur von einer Minderheit (20,9 %) wird die Grüne Gentechnik als nützlich wahrgenommen; ein Ergebnis, das auch aus früheren Untersuchungen bekannt ist.[9] Dabei sind Nutzen- und Risikowahrnehmung stark negativ korreliert (γ = -0,55**):[10] je größer die Risikowahrnehmung, desto geringer die Nutzenwahrnehmung und vice versa.

Obwohl die festgestellte verbreitete Ablehnung der Mutagenese durchaus ein Potenzial für Kontroversen signalisiert, ist dies aus mehreren Gründen unwahrscheinlich: Zum einen wird die Mutagenese als Züchtungsform seit langem praktiziert und hat sich in dieser Zeit als unproblematisch erwiesen.[11] Zum anderen ist es unwahrscheinlich, dass etwa Umweltgruppen diese Anwendung, die bereits erfolgte, bevor die meisten

8 γ wird eingesetzt, um bei ordinal skalierten Variablen, also Variablen, deren Ausprägungen zwar eine Rangordnung erlauben, deren Abstände aber unbestimmt sind, zu messen, wie stark y bei ansteigendem x zunimmt (positives γ) oder abnimmt (negatives γ). γ kann wie r Werte zwischen -1 und +1 annehmen. γ kann ähnlich wie r interpretiert werden. Es ist allerdings nicht möglich, den statistisch erklärten Varianzanteil zu berechnen.

9 Vgl. zur Bedeutung von Nutzen- und Risikowahrnehmung Gaskell et al. (2004).

10 ** bedeutet, dass der Zusammenhang auf dem 1 % Niveau statistisch signifikant ist. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang zwischen beiden Variablen nur zufällig ist, bei unter 1 % liegt. * bedeutet entsprechend, dass der Zusammenhang auf dem 5 % Niveau statistisch signifikant ist.

11 In diese Richtung argumentiert auch der EuGH bei seinem Urteil zu CRISPR/Cas9.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Umweltverbände gegründet wurden, nach so langer Zeit der nicht problematisierten Anwendung noch einmal als Thema aufgreifen werden.

24.4 Laborfleisch – eine mögliche Alternative?

Nicht nur die Grüne Gentechnik wird kontrovers diskutiert, auch Fleischkonsum und Fleischproduktion geraten zunehmend unter gesellschaftlichen Druck. Kritisiert werden vor allem ökologische Auswirkungen wie etwa der Flächenverbrauch für die Futtermittelproduktion oder CO_2-Emissionen sowie tierethische Probleme, allen voran Massentierhaltung und Schlachtung. Seit Jahren wird in der Wissenschaft an alternativen Fleischangeboten, wie beispielsweise In-vitro- bzw. Kunstfleisch gearbeitet. Dazu werden aus den Muskeln von Tieren Stammzellen entnommen, aus denen mithilfe einer Nährlösung künstliches Fleisch produziert wird; Massentierhaltung und massenhafte Schlachtungen würden damit entfallen. Aus ethischer Perspektive problematisch ist die Verwendung fetalen Kälberserums als Nährmedium, für das aber mittlerweile an Alternativen gearbeitet wird (Woll, 2019): Für die Befragung vom TechnikRadar wurde Laborfleisch mit der Option von Algenextrakt als Nährlösung abgefragt. Die Herstellung von Kunstfleisch ist bereits gelungen (Post, 2014); in einigen Jahren wird mit der Marktreife und konkurrenzfähigen Produkten gerechnet, womit die Frage, auf welche Resonanz Laborfleisch stößt, zunehmend an Bedeutung gewinnt.

In einer Eurobarometer-Befragung aus dem Jahre 2005 wurde unter dem Aspekt von genetisch veränderten Organismen nach Fleisch aus dem Labor gefragt: Selbst unter der Bedingung, dass dadurch keine Tiere mehr geschlachtet werden müssten, überwog die Ablehnung, wobei sich die Deutschen nur geringfügig vom europäischen Durchschnitt unterscheiden (58 % gegenüber 54 % im EU-Durchschnitt) (vgl. EU, 2005: 92).

Eine aktuelle Literaturübersicht von Bryant und Barnett (2018) kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Mehrheit der Verbraucher kultiviertes Fleisch („cultured meat") ablehnt. Nur eine Minderheit würde das Laborfleisch herkömmlichem Fleisch vorziehen. Gründe für die Ablehnung waren demnach insbesondere die Unnatürlichkeit von Laborfleisch, Sicherheitsbedenken, Geschmack und Preis, aber auch Auswirkungen auf die traditionelle Landwirtschaft sowie Misstrauen gegenüber den Laborfleisch produzierenden Konzernen (Bryant/Barnett, 2018: 12 ff.). Der Nutzen von Laborfleisch wurde vor allem hinsichtlich Umweltauswirkungen und beim Tierwohl gesehen.

Das TechnikRadar 2020 gelangt zu ähnlichen Ergebnissen. Die deutsche Öffentlichkeit kommt mehrheitlich (63,6 %) ebenfalls zu einer negativen Einschätzung von Laborfleisch und nur 15,7 % teilen die Auffassung, Laborfleisch sei „eine gute Sache". Wie bereits bei der Grünen Gentechnik und bei der Mutagenesezüchtung äußern sich Frauen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

kritischer als Männer, dies gilt insbesondere für weibliche Befragte mittleren (74,4 %) und höheren Lebensalters (76,3 %), die Kunstfleisch ablehnen. Auf mehr Sympathie stößt Fleisch aus dem Labor vor allem bei jüngeren Personen, wobei 31,8 % der jungen Männer und 25,2 % junger Frauen diese Produkte aufgeschlossen beurteilen (C_{korr} = 0,33**).[12]

Die überwiegend negative Einschätzung liegt nicht zuletzt daran, dass die Gründe für Laborfleisch, die Innovatoren und Protagonisten zumeist aus dem Forschungs- und aus dem Start-up-Bereich anführen, nicht akzeptiert werden: umweltverträglicher, tierfreundlicher, gesünder, sicherer sowie ein möglicher Lösungsansatz zur Bewältigung der globalen Ernährungsproblematik (vgl. bspw. Böhm et al., 2018). Für knapp die Hälfte der Deutschen (47,1 %) tragen vermutete Risiken zur Ablehnung von Laborfleisch bei. Dass Laborfleisch eine ethisch vertretbare Alternative zu konventionellem Fleisch sei, wird ebenfalls mehrheitlich (55,2 %) abgelehnt (vgl. zur Wahrnehmung ethischer Aspekte auch Böhm et al., 2018; Laestadius, 2015; vgl. zur Diskussion ethischer Aspekte Woll, 2019). Über zwei Drittel der Deutschen (64,6 %) sehen durch Fleisch, das im Labor erzeugt wird, eine weitere Entfremdung der Menschen von der Erzeugung ihrer Nahrungsmittel.

Davon, dass Laborfleisch eine ethisch verträgliche Alternative sei, sind vor allem die Jüngeren und die besser Gebildeten überzeugt (44,6 %). Dagegen teilt nur knapp jeder Elfte (8,9 %) der Befragten, die mindestens 65 Jahre alt sind und maximal die Mittlere Reife haben, diese Einschätzung (C_{korr} = 0,32**).

Dass man mit Laborfleisch die globalen Ernährungsprobleme lösen könne, erwarten ebenfalls vor allem jüngere, männliche Befragte (38,5 %), aber beispielsweise nur 12,6 % der über 65-jährigen Frauen (C_{korr} = 0,30**).

Insgesamt sind, das zeigen die Resultate des TechnikRadar, noch am ehesten die Jüngeren und hier vor allem die jungen Männer gegenüber dieser Anwendung aufgeschlossen. Es stellt sich die Frage, ob wir es hier mit einem Alters- oder mit einem Kohorteneffekt zu tun haben. Bei einem Kohorteneffekt wäre zu erwarten, dass die jetzt gegenüber Laborfleisch aufgeschlossenen Jüngeren auch in Zukunft aufgeschlossener bleiben. Bei einem Alterseffekt wäre zu erwarten, dass die jetzt Aufgeschlossenen im Laufe ihres Lebens kritischer werden und sich nach einer Phase jugendlicher Aufgeschlossenheit in ihrem späteren Urteil den gegenwärtig älteren Befragten angleichen.

12 Der korrigierte, d. h. auf einen Wertebereich von 0 ...1 normierte Kontingenzkoeffizient (C_{korr}) misst die Stärke des Zusammenhangs von nominal skalierten Variablen. Der Wert ‚0' bedeutet, dass es zwischen zwei Variablen keinen Zusammenhang gibt, der Wert ‚1', dass es einen perfekten Zusammenhang zwischen zwei Variablen gibt, d. h., dass ein Wert der einen Variable immer und genau immer mit einem bestimmten Wert der anderen Variablen einhergeht.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Einschlägige Untersuchungen zur Grünen Gentechnik[13] zeigen, dass das Phänomen der gegenüber dieser Technologie aufgeschlosseneren jüngeren Männer immer wieder zu beobachten ist, nicht aber eine Veränderung der Einstellungen der mittleren und älteren Alterskohorten – Befunde, die klar zugunsten eines Alterseffekts sprechen.

24.5 Medizin

24.5.1 Ersatzorgane

Seit mehr als sechs Jahrzehnten zählen Organtransplantationen zum Repertoire medizinischer Leistungen und an entsprechenden Kliniken beinahe schon zu den Routineeingriffen im klinischen Alltag. Der Erfolg von Organtransplantationen wird allerdings von einem Mangel an Spenderorganen begleitet. Auf der Suche nach Alternativen zu menschlichen Spenderorganen werden gegenwärtig zwei technische Lösungen diskutiert: Die Herstellung von Organen aus Stammzellen und Xenotransplantationen (De Cheveigné et al., 2006).

Bei Xenotransplantationen werden die Tiere genetisch so verändert, dass ihre Organe als Spenderorgane für Menschen in Frage kommen. Anstrengungen in diese Richtung werden bereits seit dem Ende der 1990er Jahre intensiv diskutiert (Bundesärztekammer, 1999; Petermann/Sauter, 1999; Schicktanz, 2000), auch wenn die öffentliche Aufmerksamkeit für diese Forschungen anfänglich – nicht nur in Deutschland – nur sehr gering war (De Cheveigné et al., 2006). Hat die Kontroverse um die Grüne Gentechnik, die Anwendung der Gentechnik in der Landwirtschaft, eine breite Öffentlichkeit erreicht, werden Probleme medizinischer Anwendungen der Gentechnik vor allem in professionellen Institutionen diskutiert. Im Zentrum stehen vor allem zwei Themenkomplexe: Risikofragen und tierethische Fragen (zur Diskussion vgl. Bundesärztekammer, 1999; Referenzzentrum für Bioethik).[14]

Ein neues Momentum hat die Diskussion über Xenotransplantationen bekommen, als im Dezember 2018 eine Münchner Forschungsgruppe im Wissenschaftsmagazin *Nature* berichtete, dass es erstmals gelungen sei, Paviane mit genetisch modifizierten Schweineherzen ein halbes Jahr am Leben zu erhalten (Längin et al., 2018). Dies wurde als Durchbruch für die Forschung zu Xenotransplantationen auch am Menschen gewertet, auch wenn der Weg zu klinischen Versuchen am Menschen noch weit sei.

13 Etwa die Eurobarometer-Befragungen zur Gentechnik.

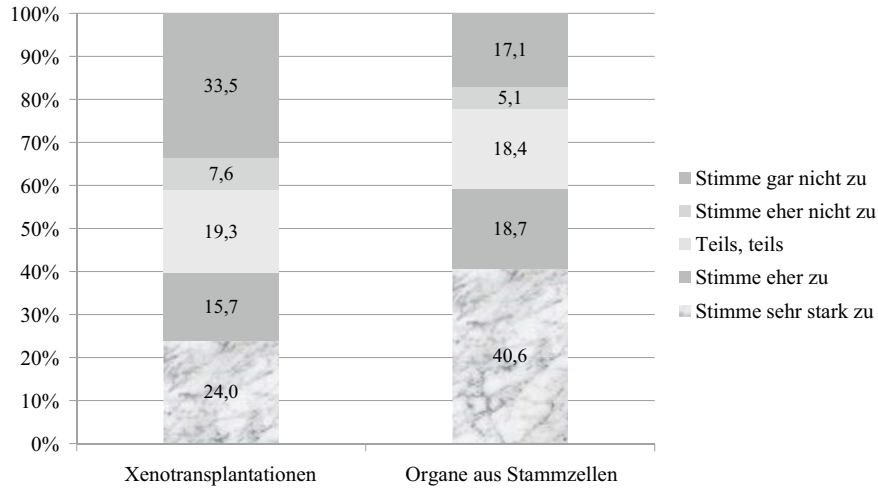
14 Siehe unter: https://www.drze.de/im-blickpunkt/organtransplantation/ethische-aspekte/?searchterm=xenotransplantation [03.03.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Ein alternativer Ansatz zur Lösung wird darin gesehen, künstliche Organe mithilfe von Stammzellen, sogenannten Organoiden, zu erzeugen (siehe Zenke/Bartfeld, Kap. 5). Dies ist jedoch, mehr noch als die Xenotransplantation, die immerhin bei Primaten im Versuch angewandt wird, nur eine Zukunftsvision. Gegenwärtig ist es allenfalls möglich, aus Stammzellen organspezifische Zellgebilde herzustellen.[15]

Obwohl nicht absehbar ist, ob und wann aus Stammzellen oder Xenotransplantationen gewonnene künstliche Organe für Menschen zur Verfügung stehen werden, wurde im TechnikRadar 2020 nach deren Akzeptanz in der Öffentlichkeit gefragt.

Abbildung 2: Einstellungen zu Xenotransplantationen und Organen aus Stammzellen zu der Frage: „Dieses Verfahren würde ich bei mir selbst akzeptieren"; in %



Datenbasis: TechnikRadar 2020, N=1990–1996.

In einer für das TechnikRadar durchgeführten Fokusgruppe zum Thema Organgewinnung und -spende waren Tierschutzargumente entscheidend für die Ablehnung von Xenotransplantationen. Wir haben daher im Survey gefragt, ob Tiere in jeder Hinsicht dem Menschen gleichgestellt werden sollen. Der Zusammenhang zwischen der ethischen Bewertung der Xenotransplantation und der Einschätzung, dass Tiere dem Menschen unbedingt gleichzustellen sind, war insgesamt nur mäßig stark (γ = 0,18**). Je

15 Für eine aktuelle Übersicht zum Stand der Forschung und ethischen Diskussion zu Organoiden siehe den aktuellen Themenband der IAG *Gentechnologiebericht*: Bartfeld et al. (2020).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

stärker Befragte der Gleichstellung von Mensch und Tier zustimmen, für umso weniger akzeptabel halten sie die Implantation eines Tierorgans bei sich selbst.

Neben den Einstellungen zu Tierrechten wirft die Übertragung tierischer Organe auf Menschen auch grundlegende Fragen nach der menschlichen Identität auf. Gerade die in Deutschland dominierenden monotheistischen Religionen betonen die prinzipielle Höherwertigkeit des Menschen. Die damit verbundene Distanz zwischen Mensch und Tier lässt eine eher kritische Haltung zur Verwendung von aus Tieren stammender Organe im eigenen Körper erwarten. Bei Betrachtung der Daten finden wir allerdings keinen nennenswerten Zusammenhang zwischen Religiosität und der Einstellung zu Xenotransplantationen.

Als unproblematischer als Xenotransplantationen werden künstliche Organe aus hES-Stammzellen angesehen. Beinahe 60 % (59,3 %) würden derart gewonnene Spenderorgane bei sich akzeptieren, wobei sich höher gebildete Befragte noch etwas aufgeschlossener zeigen (66,1 %) als Befragte mit niedrigem Bildungsstand (53,0 %). 61,8 % der Befragten halten sie für ethisch akzeptabel und über 40,0 % stimmen hier sogar sehr stark zu. Auf der anderen Seite hält nur jeder Fünfte (18,5 %) die Transplantation von im Labor gezüchteten, künstlichen Organen für ethisch inakzeptabel. Auch hier gibt es keinen statistisch nennenswerten Zusammenhang mit der Religiosität (γ = -0,08).

Zwar bleibt das Spenderorgan vom Menschen für fast zwei Drittel der Befragten (61,9 %) nach wie vor die erste Präferenz. Dennoch ist die Zustimmung insbesondere zu künstlichen Organen aus Stammzellen überraschend hoch. Organe aus dieser Quelle wären immerhin für ein Drittel (34,3 %) die erste Wahl. Organe aus Xenotransplantationen finden dagegen nur geringe Zustimmung. Nur knapp 4 % der Befragten präferieren in Tieren gezüchtete Organe.

24.5.2 Gentherapien

Anders als Organtransplantationen zielen Gentherapien darauf ab, Krankheiten im Organismus selbst zu heilen (vgl. Fehse/Domasch, 2011; Fehse/Domasch, 2015; siehe auch Fehse, Kap. 6). Anders als Xenotransplantationen und neue Organe sind Gentherapien über das Laborstadium längst hinausgewachsen (Fehse/Domasch, 2015). Neue Impulse bekam die Diskussion über Gentherapien mit der Entdeckung von CRISPR/Cas9, einer Methode, die auch im medizinischen Bereich gezieltere Eingriffe in das Erbgut gestattet als herkömmliche Verfahren und eine intensive Debatte in der Wissenschaft über die ethisch gebotenen Grenzen der Gentherapie auslöste. Diese Diskussion fand vor allem in den international führenden Wissenschaftszeitschriften *Nature* und *Science* statt (eine systematische Analyse der Diskussion findet sich bei Reich et al., 2015).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Prinzipiell werden drei Arten von Gentherapien unterschieden: die somatische Gentherapie am geborenen Menschen, die somatische Gentherapie am Embryo und die Keimbahntherapie. Die somatische Gentherapie zielt darauf ab, bei einer auf einen Gendefekt zurückzuführenden Erkrankung gezielte Veränderungen am Erbgut der Körperzellen (somatische Zellen) eines Patienten vorzunehmen, um diese Erkrankung zu heilen (vgl. Fehse/Domasch, 2015). Wirkungsvoller ist eine Gentherapie dann, wenn sie bereits an einem Embryo durchgeführt wird – sie gilt als umso effektiver je früher der therapeutische Eingriff ansetzt. Gentherapien am Embryo sind allerdings mit dem Risiko verbunden, dass die genetische Veränderung an Nachkommen weitergegeben wird. Zielt die Gentherapie auf die Änderung somatischer Zellen des Embryos ab und nicht auf die Keimzellen, spricht man von somatischer Gentherapie beim Embryo. Ist hingegen eine Weitergabe der Veränderung über die Keimzellen (auch Keimbahnzellen) Ziel des Eingriffs, wird dieser als Keimbahntherapie bezeichnet.

Mit dem deutschen Biotech-Survey von 1997 wurden die Einstellungen zur Gentechnik differenziert erhoben (Hampel/Renn, 1999: 32 f.). Die Gentherapie, die damals eher ein Versprechen für die Zukunft als Realität war, erzielte von allen Anwendungen der Gentechnik die größte Zustimmung. International wurden die Einstellungen zur Gentherapie vor allem in einigen Eurobarometerstudien, insbesondere im Eurobarometer 64.3 von 2005 und im Eurobarometer 73.1 von 2010 thematisiert (Hampel, 2011).

Eine Reihe empirischer Studien erlaubt es uns, den Expertendiskurs in den Fachzeitschriften durch die Perspektive der Öffentlichkeit auf Genome-Editing zu ergänzen. Studien liegen aus Europa und den USA, aber auch aus China vor, wobei einschränkend hervorgehoben werden muss, dass nur zwei dieser Studien – der STAT & Harvard T.H. Chan Studie (2016) und der Studie des Pew Research Centers (Funk/Hefferon, 2018) – Zufallsstichproben zugrunde liegen. Andere Studien basieren lediglich auf mehr oder weniger methodisch kontrollierten Online-Stichproben. Dies muss bei der Interpretation berücksichtigt werden.

Wie auch bei anderen Anwendungen der Gentechnik hängt die Akzeptanz der Gentherapie wesentlich vom Kontext ihrer Anwendung und Zielsetzungen ab. Von zentraler Bedeutung sind dabei die folgenden Gesichtspunkte: dient die Gentherapie Therapie- oder Enhancementzwecken, wird sie am (einwilligungsfähigen) Erwachsenen oder am Embryo durchgeführt und bleiben die Veränderungen auf das behandelte Individuum beschränkt oder werden sie an Nachkommen weitergegeben? Die Studie von Gaskell et al. (2017) zeigt deutlich, dass die therapeutische Behandlung von Erwachsenen auf große Zustimmung stößt, wohingegen pränatale Eingriffe zur Verbesserung

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

des Genoms (Enhancement) einhellig abgelehnt werden.[16] Pränatale therapeutische Eingriffe werden zwar, wie therapeutische Eingriffe bei Erwachsenen, mehrheitlich befürwortet, die Bandbreite der Urteile ist aber wesentlich größer als bei Erwachsenen.

Amerikanische Studien, etwa von Scheufele (2017) und dem Pew Institute (Funk/Hefferon, 2018), finden eine verbreitete Zustimmung zu Genome-Editing in den USA. Bei therapeutischen Anwendungen liegt die Zustimmung bei über 60 %; wenn eine Krankheit unmittelbar nach der Geburt einzutreten droht, sogar bei 72 % (Funk/Hefferon, 2018).

Die US-Studien haben auch untersucht, welche sozialen Merkmale hinsichtlich der Einschätzung des Genome-Editing variieren. Scheufele und das Pew Institute kommen zu den gleichen Ergebnissen, wonach religiöse Menschen dem therapeutischen Genome-Editing kritischer gegenüberstehen als weniger religiöse, und Menschen mit hohem Wissensniveau aufgeschlossener sind als Menschen mit niedrigem.

Die vorliegenden empirischen Studien zeigen, dass Gentherapien unterschiedlich wahrgenommen werden, je nachdem in welchem Kontext man sie anwendet. Dabei ist insbesondere bei der Therapie genetisch bedingter Erkrankungen ein Dilemma zu beobachten. Um wirksam zu werden, ist es angebracht, Gentherapien möglichst bereits im embryonalen Stadium anzuwenden, am besten, bevor sich die Zellen ausdifferenziert haben. Die Akzeptanz für Gentherapien ist aber bei Erwachsenen höher. Je weniger ausdifferenziert die Zellen sind, umso größer ist aber auch das Risiko, dass die genetische Veränderung auch die Keimbahn betrifft. Es handelt sich hierbei um die kritische Abgrenzung zwischen somatischer und Keimbahntherapie, die auch das Erbgut verändert.

Auch wenn die Keimbahntherapie in Deutschland verboten ist und die Zeit von Wissenschaftlern für (noch?) nicht reif für die Keimbahntherapie gehalten wird, haben wir uns entschlossen, im TechnikRadar 2020 die gesamte Bandbreite der Gentherapie zu erfassen: von der somatischen Gentherapie am Erwachsenen über die somatische Gentherapie am Embryo bis hin zur Keimbahntherapie, um damit für zukünftige Debatten Informationen bereitstellen zu können.

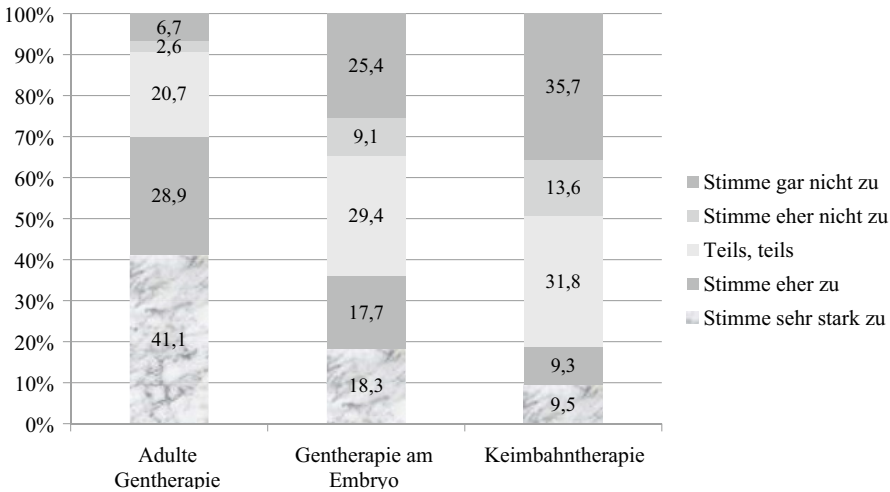
Wir finden im TechnikRadar eine klare Abstufung der Akzeptanz von der somatischen Gentherapie beim Erwachsenen, die von 70,0 % der Deutschen befürwortet wird, über die somatische Gentherapie am Embryo, bei der die Zustimmung auf 36,0 % zurückgeht, bis zur Keimbahntherapie am Embryo, die nur noch von fast jedem Fünften (18,8 %) befürwortet wird. Während die somatische Gentherapie am Erwachsenen nur

16 Diese Studie bezog sich ausschließlich auf Varianten der Gentherapie. Die Keimbahntherapie war nicht Gegenstand der Studie.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

selten Ablehnung hervorruft (9,3 %), sind es bei der somatischen Gentherapie am Embryo bereits 34,5 % und – überraschend gering – bei der Keimbahntherapie lediglich 49,3 %. Um Framing-Effekte untersuchen zu können, das heißt, um zu überprüfen, welche Auswirkungen unterschiedliche Perspektiven auf das Antwortverhalten haben, wurde bei der Befragung eine Split-Half-Methode eingesetzt: Dabei wurden die Einstellungen zur Keimbahntherapie auf unterschiedliche Weise formuliert und beide Varianten bei der Befragung zufällig eingesetzt.

Abbildung 3: Einstellungen zu Varianten der Gentherapie



Datenbasis: TechnikRadar 2020, N=1990–1996.

Insgesamt ist die Gentherapie am Erwachsenen zu einer weitgehend akzeptierten Angelegenheit geworden. Anders sieht es bei der somatischen Gentherapie am Embryo aus, die gleichermaßen auf Zustimmung wie auf Ablehnung stößt. Immerhin ein Drittel (36,0 %) befürwortet diese Anwendung. Auffällig ist aber, dass, anders als bei der Gentherapie am Erwachsenen, der Anteil entschieden ablehnender Urteile deutlich größer ist (25,4 % gegenüber 6,7 % bei der Gentherapie am Erwachsenen). Wenn die genetische Veränderung an Nachkommen weitergegeben wird, also bei der Keimbahntherapie, dominiert dagegen eindeutig die Ablehnung. Zwar befürwortet nur gut jeder Sechste (18,8 %) diese Therapieform, aber ein starkes Drittel (35,7 %) lehnt sie entschieden ab.

Bei Variante A wurde der medizinische Langzeiteffekt dahingehend betont, dass erbliche Krankheiten nicht mehr an Nachkommen weitergegeben werden. Diese kon-

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

sequentialistische Frageformulierung führte zu 47,4 % Zustimmung und 25,9 % Ablehnung.

Fragevariante B lautete: „Eine solche Therapie am Embryo finde ich auch dann gut, selbst wenn die genetische Veränderung an künftige Generationen weitergegeben wird." Diese Variante rief bei 18,8 % Zustimmung und bei 49,3 % Ablehnung hervor.[17] In den oben zitierten amerikanischen Studien war ein wichtiger Prädiktor für die Einstellungen zur Gentherapie die Religiosität. Je religiöser eine Person war, desto wahrscheinlicher war die Ablehnung der Gentherapie. In Deutschland gibt es diesen Zusammenhang nicht. Das gilt sowohl für die somatische Gentherapie am Erwachsenen (γ = 0,03), die somatische Gentherapie am Embryo (γ = 0,05*) als auch die Keimbahntherapie (γ = 0,06). Selbst von den sehr Religiösen lehnen nur 11,4 % die Gentherapie am Erwachsenen ab. Ähnlich der Religiosität hat in Deutschland auch der Bildungsstand so gut wie keinen Einfluss auf Einstellungen zur Gentherapie.

Die Gentherapie und allen voran die somatische Gentherapie am Erwachsenen ist zu einer weitgehend akzeptierten Heilungsmethode geworden. Die somatische Gentherapie am Embryo wird durchaus kontrovers diskutiert und von einem Viertel der Deutschen abgelehnt. Stärker noch ist die Ablehnung der Keimbahntherapie.

Die vergleichsweise hohe Zustimmung zur Keimbahntherapie, wenn die Frageformulierung nicht auf die Weitergabe genetischer Veränderungen an Folgegenerationen, sondern auf die Vermeidung von Erkrankungen in Folgegenerationen abzielt, wirft die Frage auf, ob nicht bei entsprechenden Therapieerfolgen ein gesellschaftlicher Druck hin zu einer Liberalisierung der Keimbahntherapie entstehen könnte.

24.6 Fazit

Bereits in den 1990er Jahren durchgeführte empirische Studien kamen zu dem Ergebnis, dass gentechnische Anwendungen sehr unterschiedlich wahrgenommen werden. Während die meisten medizinischen Anwendungen der Gentechnik auf große Zustimmung stießen, war die Reaktion auf die Grüne Gentechnik von Ablehnung geprägt, nicht nur in Deutschland.

Dieses Muster ist auch gegenwärtig noch zu beobachten, auch wenn sich die Gentechnik seit den 1990er Jahren sehr stark verändert hat. Einerseits wurden neue Ver-

17 Weitergehende Analysen der Daten haben gezeigt, dass sich ein Teil der Befragten nicht bewusst war, dass eine Therapie, die verhindert, dass eine genetisch verursachte Krankheit an Nachkommen weitervererbt wird, eine Keimbahntherapie ist. Nur so ist zu erklären, dass Befragte gleichzeitig die Keimbahntherapie am Embryo befürworteten, aber die ethisch wesentlich unproblematischere somatische Gentherapie am Erwachsenen ablehnten.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

fahren entwickelt, CRISPR/Cas9 ist das bekannteste, die die Präzision gentechnischer Eingriffe erhöht haben, anderseits wurden, nicht zuletzt als Folge der Erweiterung der technischen Möglichkeiten, neue Anwendungen entwickelt, die neue Diskussionen auslösten.

Konstant ist die Ablehnung der Grünen Gentechnik. Nach wie vor wird ihre Wahrnehmung von einer fehlenden Nutzenperspektive geprägt. Ohne wahrgenommenen Nutzen werden wahrgenommene Risiken zu einem K.-o.-Kriterium.

Die erstmals erhobene Wahrnehmung der Mutagenesezüchtung, die überraschenderweise noch stärker abgelehnt wird als die Grüne Gentechnik, zeigt, dass die Ablehnung nicht gentechnikspezifisch ist. Die genauen Gründe dafür können hier nur angerissen werden. Zu vermuten ist, dass die konventionelle Landwirtschaft kulturell in die Defensive geraten ist. Ein Blick auf die Lebensmittelwerbung zeigt, dass die hier propagierten Qualitätskriterien wie Natürlichkeit und Tradition nur schwer mit einer modernen High-Tech-Landwirtschaft zu vereinbaren sind.

Ist die Wahrnehmung der Grünen Gentechnik in der Öffentlichkeit von einer fehlenden Nutzenperspektive geprägt, wird mit dem Einsatz von Laborfleisch die Lösung mehrerer mit der konventionellen Fleischproduktion verbundener Probleme versprochen, vom Ressourcenverbrauch über den Ausstoß von Treibhausgasen bis hin zu ethischen Fragen der Tiernutzung. Aber auch hier reagiert die deutsche Öffentlichkeit mehrheitlich ablehnend. Die unterstellten ethischen Vorteile werden nicht wahrgenommen und fast die Hälfte hält Laborfleisch für risikoreicher als herkömmliches Fleisch, Dass eine weitere Entfremdung der Menschen von der Produktion von Lebensmitteln befürchtet wird, spricht für die These der Entfremdung von der modernen Landwirtschaft. Anders als bei der Grünen Gentechnik, für die es kein erkennbares Befürworterprofil gibt, finden wir bei Laborfleisch eine deutlich überproportionale Zustimmung bei Jüngeren mit höheren Bildungsabschlüssen. Möglicherweise entwickeln sich hier Nischenmärkte, die gegenüber dieser Innovation aufgeschlossen sind.

Das alte Bild von abgelehnten Anwendungen der Grünen Gentechnik und akzeptierten medizinischen Anwendungen der Gentechnik muss differenziert werden. Die Gentherapie hat sich zu einer allgemein anerkannten Methode entwickelt, jedenfalls dann, wenn man sie am (zustimmungsfähigen) Erwachsenen durchführt. Anwendungen am Embryo und mehr noch die Keimbahntherapie stoßen auf eine geringe Zustimmung oder werden deutlich abgelehnt. Zurückhaltend werden auch im Labor gezüchtete Organe und vor allem Xenotransplantationen bewertet. Auch wenn Organe von menschlichen Spendern bevorzugt werden, würde die Mehrheit zumindest im Labor gezüchtete Organe bei sich akzeptieren. Die nur geringe Zustimmung zu Xenotransplantationen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

spricht dafür, dass es sich dabei aus gegenwärtiger Sicht allenfalls um eine Übergangstechnologie handelt.

Die beobachtete Ausdifferenzierung der Einstellungen zu den verschiedenen Anwendungen gentechnischer Methoden zeigt, dass nicht so sehr die Gentechnik im Vordergrund steht, sondern das, was damit gemacht wird. Eine Gentechnikkommunikation, die sich als Wissenschaftsmarketing oder reine Wissenschaftskommunikation im Sinne einer Vermittlung von Faktenwissen alleine versteht, zielt damit am gesellschaftlichen Diskursbedarf vorbei.

24.7 Literaturverzeichnis

acatech/Körber-Stiftung (Hrsg.) (2020): TechnikRadar 2020. Was die Deutschen über Technik denken. Schwerpunkt: Bioökonomie. acatech/Körber-Stiftung, München/Hamburg. Unter: https://www.acatech.de/publikation/technik-radar-2020/ [03.03.2021].

Bartfeld, S. et al. (2020): Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden. DOI: 10.5771/9783748908326.

Böhm, I. et al. (2018): Visions of in vitro meat among experts and stakeholders. In: Nanoethics 12(3): 211–224. DOI: 10.1007/s11569-018-0330-0.

Bryant, C./Barnett, J. (2018): Consumer acceptance of cultured meat: A systematic review. In: Meat Science 143: 8–17. DOI: 10.1016/j.meatsci.2018.04.008.

Bundesärztekammer (1999): Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer zur Xenotransplantation. In: Deutsches Ärzteblatt 96(28–29): A1920–A1926.

De Cheveigné, S. et al. (2006): „Spare parts for human bodies". In: Gaskell, G./Bauer, M. W. (Hrsg.): Genomics and society. Legal, ethical and social dimensions. Earthscan, London: 28–43.

Durant, J. et al. (Hrsg.) (1998): Biotechnology in the public sphere. A European sourcebook. Science Museum Press, London.

EU = European Commission (2005): Special Eurobarometer 225: Social values, science and technology. Brüssel. Unter: https://data.europa.eu/data/datasets/s448_63_1_ebs225?locale=en [03.03.2021].

Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.) (2011): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Band 27. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. Forum W, Dornburg.

Fehse, B./Domasch, S. (2015): Themenbereich somatische Gentherapie: Translationale und klinische Forschung. In: Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Band 32. Baden-Baden: Nomos: 210–307.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Funk, C./Hefferon, M. (2018): Public views of gene editing for babies depend on how it would be used. Pew Research Center, Washington, D.C. Unter: https://www.pewresearch.org/science/2018/07/26/public-views-of-gene-editing-for-babies-depend-on-how-it-would-be-used/ [03.03.2021].

Gaskell, G./Bauer, M. W. (Hrsg.) (2001): Biotechnology 1996-2000. The years of controversy. Science Museum Press, London.

Gaskell, G. et al. (2004): GM foods and the misperception of risk perception. In: Risk Analysis 24(1): 185–194. DOI: 10.1111/j.0272-4332.2004.00421.x.

Gaskell, G. et al. (2017): Public views on gene editing and its uses. In: Nature Biotechnology 35(11): 1021–1023. DOI: 10.1038/nbt.3958.

Hampel, J. (2011): Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie in der deutschen Bevölkerung. In: Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Band 27. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. Forum W, Dornburg: 227–255.

Hampel, J./Renn, O. (Hrsg.) (1999): Gentechnik in der Öffentlichkeit. Wahrnehmung und Bewertung einer umstrittenen Technologie. Campus, Frankfurt am Main.

Hampel, J./Zwick, M. M. (2016): Wahrnehmung, Bewertung und die Akzeptabilität von Technik in Deutschland. Die Problematik der Erfassung von Technikeinstellungen am Beispiel von externer Technik und Gentechnik. In: TATuP 25(1): 24–38.

Jinek, M. et al. (2012): A programmable dual-RNA–guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. In: Science 337/6096: 816–821. DOI: 10.1126/science.1225829.

Kronberger, N. et al. (2013): How natural is „more natural"? The role of method, type of transfer, and familiarity for public perceptions of cisgenic and transgenic modification. In: Science Communication 36(1): 106–130. DOI: 10.1177/1075547013500773.

Laestadius, L. (2015): Public perceptions of the ethics of in-vitro meat: determining an appropriate course of action. In: Journal of Agricultural and Environmental Ethics 28(5): 991–1009. DOI: 10.1007/s10806-015-9573-8.

Längin, M. et al. (2018): Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. In: Nature 564(7736): 430–433. DOI: 10.1038/s41586-018-0765-z.

Petermann, T./Sauter, A. (1999): TA-Monitoring „Xenotransplantation". Sachstandsbericht. Arbeitsbericht Nr. 64. Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Berlin. Unter: https://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab064.pdf [03.03.2021].

Post, M. J. (2014): Cultured beef: medical technology to produce food. In: Journal of the Science of Food and Agriculture 94(6): 1039–1041. DOI: 10.1002/jsfa.6474.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Reich, J. et al. (2015): Genomchirurgie beim Menschen. Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Analyse der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht, Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Berlin. Unter: https://www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Publikationen/deutsch_Genomchirurgie-beim-Menschen_2015.pdf [03.03.2021].

Scheufele, D. A. et al. (2017): U.S. attitudes on human genome editing. In: Science 357(6351): 553–554. DOI: 10.1126/science.aan3708.

Schicktanz, S. (2000): Aus der Geschichte lernen? Die Entwicklung der Idee der Xenotransplantation und Auswirkungen auf das heutige Verständnis. In: Engels, E.-M. et al. (Hrsg.): Neue Perspektiven der Transplantationsmedizin im interdisziplinären Dialog. Nomos, Baden-Baden: 239–256.

STAT/Harvard T. H. Chan School of Public Health (2016): The public and genetic editing, testing, and therapy. Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston. Unter: https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/94/2016/01/STAT-Harvard-Poll-Jan-2016-Genetic-Technology.pdf [03.03.2021].

Torgersen, H. et al. (2002): Promise, problems and proxies: twenty-five years of debate and regulation in Europe. In: Bauer, M. W./Gaskell, G. (Hrsg.): Biotechnology. The making of a global controversy. Cambridge University Press, Cambridge: 21–94.

Woll, S. (2019): On visions and promises – ethical aspects of in vitro meat. In: Emerging Topics in Life Sciences 3(6): 753–758. DOI: 10.1042/ETLS20190108.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Angela Osterheider, Louise Herde und Lilian Marx-Stölting

25. Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Gentechnologien: eine Synopse

25.1 Einführung: Motivation und Zielsetzung

Die IAG *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften hat als Langzeit-Monitoring-Projekt die Aufgabe, neue Entwicklungen und Tendenzen der Gentechnologien zu beobachten und einer breiten Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Zu diesem Zweck werden Analysen der wissenschaftlichen Entwicklungen durchgeführt, Veranstaltungen für die Öffentlichkeit angeboten (fachwissenschaftliche und allgemeinverständliche Vorträge, Workshops, Fortbildungen für Lehrende, Schulvorträge) sowie in regelmäßigen Abständen Publikationen (Stellungnahmen, Themenbände, Broschüren und die umfassenden und namengebenden Gentechnologieberichte) veröffentlicht. All diese Formate und Maßnahmen sollen nicht nur unterschiedlichsten Zielgruppen gut verständliche Informationen liefern, sondern auch einen wohlinformierten Diskurs über zum Teil gesellschaftlich kontrovers diskutierte Themen auf dem Gebiet der Gentechnologien fördern.

Ein Alleinstellungsmerkmal der Arbeit der IAG ist die sogenannte Problemfelderhebung und Indikatorenanalyse (siehe auch Hucho, Kap. 2).[1] Im Zentrum steht hierbei, das vielschichtige und von den verschiedensten Fachdisziplinen geprägte Feld der Gentechnologien in Deutschland in einer messbaren und repräsentativen Form für die fachliche und interessierte breite Öffentlichkeit zu erschließen (Diekämper/Hümpel, 2015: 16). Im Rahmen dieses Ansatzes werden den qualitativ erhobenen Problemfeldern Indikatoren (quantitative Daten im Zeitverlauf) zugeordnet. Angewendet wurde dieses Vorgehen sowohl im Rahmen der thematisch breit aufgestellten Gentechnologiebe-

1 Da die Problemfeld- und Indikatorenanalyse eine zentrale Methode der IAG *Gentechnologiebericht* darstellt, sind einführende und allgemeine Überlegungen sowie Ausführungen zu diesem Vorgehen im Wortlaut ähnlich bereits in vorherigen Veröffentlichungen der IAG beschrieben (siehe etwa: Osterheider et al., 2020; Osterheider et al., 2019; Marx-Stölting/Könniger, 2018; Marx-Stölting, 2017; Diekämper/Hümpel, 2012).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

richte (2005, 2009, 2015, 2018 und 2021) als auch in den Themenbänden, die ausführlich Entwicklungen zu spezifischen Themen beleuchten und reflektieren. Bereits im vierten Gentechnologiebericht wurde ein modifiziertes Vorgehen bei der Problemfeld- und Indikatorenanalyse durchgeführt (Marx-Stölting/Könniger, 2018); dieses wird nun in dem vorliegenden fünften Gentechnologiebericht fortgeführt.

25.2 Problemfelderhebung und Indikatorenanalyse im Bereich der Gentechnologien

25.2.1 Vorgehen

Das Ziel der Problemfelderhebung ist, Themen und Fragestellungen zu benennen und zu bündeln, die in der Öffentlichkeit, vor allem in der Medienberichterstattung, eine Rolle spielen. Zunächst wird nun das in den Themenbänden übliche Vorgehen der Problemfelderhebung und der Indikatorenanalyse beschrieben; danach werden die Modifikationen beschrieben, die im vierten und nun auch im fünften Gentechnologiebericht erfolgten.[2]

Üblicherweise werden im Rahmen der gewählten Methodik mehrere Schritte durchgeführt: nach einer explorativen Recherche in Online-Suchmaschinen mit jeweils thematisch einschlägigen Suchbegriffen[3] wird eine qualitative Analyse der Medienberichterstattung (Print und online) durchgeführt.[4] Basierend auf deren Auswertung werden zu den jeweiligen Themen entsprechende Problemfelder ermittelt. Problemfelder sind definiert als Themen oder Fragestellungen, die von der Öffentlichkeit wahrgenommen werden können. Im Anschluss werden die Problemfelder quantitativ gewichtet und innerhalb der vier etablierten Leitdimensionen angeordnet: wissenschaftliche, ethische, soziale sowie

2 Ein besonderer Dank gilt Dr. Sabine Könninger, die dieses modifizierte Vorgehen gemeinsam mit Dr. Lilian Marx-Stölting im Rahmen des vierten Gentechnologieberichts entwickelt und umgesetzt hat (Marx-Stölting/Könninger, 2018: 279–297).

3 Sowohl im Rahmen der qualitativen Inhaltsanalyse als auch bei der später beschriebenen Indikatorenerhebung ist jedoch zu beachten, dass die Verwendung eines Suchbegriffs für ein Thema auch immer das Risiko birgt, nicht alle relevanten Quellen zu finden.

4 Die Methodik wurde im Laufe der Zeit immer weiter optimiert; seit 2011 dient ein umfangreicher Textkorpus als Grundlage für eine qualitative Auswertung. Neben der Recherche mit den jeweils thematisch einschlägigen Suchbegriffen in den Online-Archiven der vier Leitmedien *Die Zeit* (www.zeit.de), *Der Spiegel* (www.spiegel.de) sowie der *FAZ* (www.faz.net/archiv) und der *SZ* (www.sueddeutsche.de) wurde eine explorative Suche in Online-Suchmaschinen durchgeführt (2011–2017 in Google, ab 2017 zusätzlich in Metager). In den Jahren 2006 bis 2012 wurden Expert*innenbefragungen durchgeführt und darauf basierend die Problemfelder entwickelt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

ökonomische Dimension.[5] Daran anschließend werden Indikatoren (quantitative Daten) diesen Problemfeldern zugeordnet. Definiert werden Indikatoren als belegbare empirische Daten oder Größen, die Auskunft über Sachverhalte geben, die selbst nicht direkt ermittelbar sind (vgl. Domasch/Boysen, 2007: 18). Beispiele für Problemfelder sind u. a. der Forschungsstandort Deutschland, die Realisierung von Forschungszielen, die öffentliche Wahrnehmung oder auch die Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse (eine Übersicht der Problemfelder ist zu finden in Abb. 1). Indikatoren, die den Forschungsstandort Deutschland ausleuchten, sind z. B. die Höhe der öffentlichen Fördermittel, die Anzahl geförderter Projekte oder auch die Anzahl der Patentanmeldungen im Zeitverlauf.

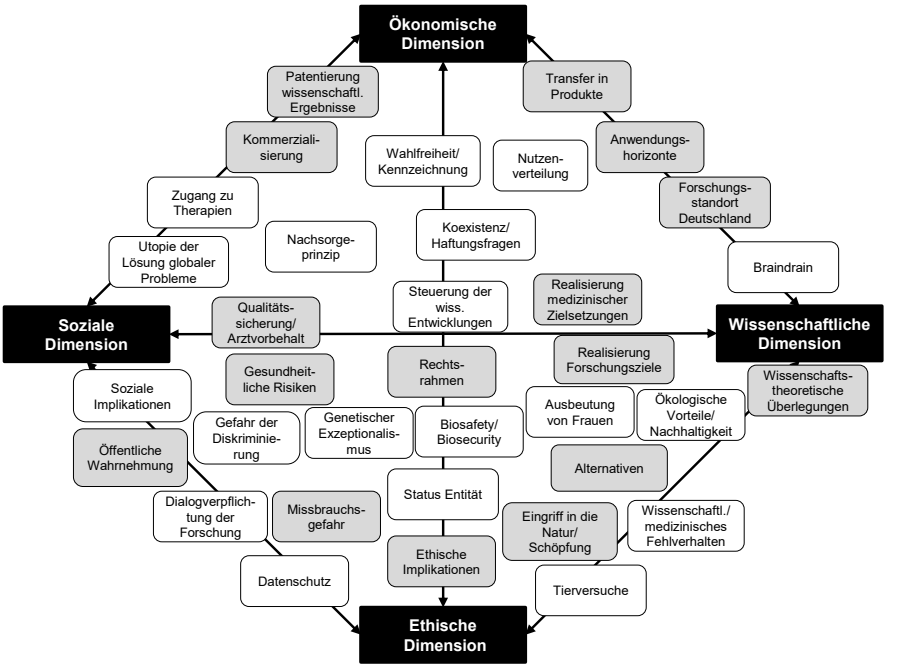
Im vorliegenden fünften Bericht wurde an das Vorgehen im vierten Bericht angeknüpft: Die Themen, die zum Teil seit Beginn der Arbeit im Rahmen von Themenbänden – einige auch mehrmals – behandelt wurden, stehen im Fokus der folgenden modifizierten Problemfeldanalyse. Dies sind die Themen: Gentherapie, Grüne Gentechnologie, Gendiagnostik, Stammzellforschung, Epigenetik, synthetische Biologie und Organoidforschung (als Unterbereich der Stammzellforschung). Mit der gleichen Methodik wurden auch ausgewählte Indikatoren für die genannten Themen erhoben. Dies ermöglicht im Rahmen der Auswertung der Indikatoren auch einen Vergleich der Themenbereiche miteinander.

Es wurde eine Zusammenschau aller von der IAG seit Beginn ihrer Arbeit eruierten Problemfelder erstellt (Abb. 1). Hierfür wurden sämtliche erhobene Problemfelder miteinander verglichen. In Tabelle 1 werden die Problemfelder, zugeordnet zu den vier Leitdimensionen, ausführlich erläutert und diesen jeweils relevante Indikatoren wie auch Beiträge aus dem fünften Bericht zugeordnet. Ein Unterschied zu der sonst üblichen Problemfelderhebung besteht darin, dass die Problemfelder nicht inhaltlich gewichtet wurden, sondern visualisiert wird, in welchem Umfang sich die Problemfelder hinsichtlich der verschiedenen Themenbereiche überschneiden. Die Problemfelder wurden zudem zum Teil zusammengefasst: so umfasst z. B. das Problemfeld Status Entität sowohl den Status des Organoids als auch des Embryos. Diese Zusammenfassungen werden in Tabelle 1 erläutert. Eine ausführliche Beschreibung der Methode ist zu finden in Marx-Stölting/Könninger (2018: 280–283).

5 Bei der Darstellung im Bereich der Grünen Gentechnologie wurde – zwischen 2007 und 2009 – anstatt der ethischen die ökologische Dimension angeführt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Abbildung 1: Problemfelder im Bereich der Gentechnologien in Deutschland: eine Zusammenschau[6]



Die Abbildung basiert auf einer themenübergreifenden Analyse aller früheren Problemfelddarstellungen der IAG zu den Themen Epigenetik, Stammzellforschung, Gentherapie, Gendiagnostik, synthetische Biologie, Grüne Gentechnologie und Organoide. Sich inhaltlich überschneidende Problemfelder, die unterschiedlich benannt waren, wurden dabei zusammengefasst. Helle Blasen sind Problemfelder, die insbesondere für ein oder zwei Themen relevant sind, graue Problemfelder betreffen mindestens drei oder mehr Themen. Die inhaltliche Füllung der einzelnen Problemfelder sowie deren Relevanz für verschiedene Themenbereiche entnehmen Sie bitte der Tabelle 1.
Quellen: Wobus et al. (2006), Schmidtke et al. (2007), Müller-Röber et al. (2007), Hucho et al. (2008), Müller-Röber et al. (2009), Fehse/Domasch (2011), Köchy/Hümpel (2012), Müller-Röber et al. (2013), Müller-Röber et al. (2015), Walter/Hümpel (2017), Zenke et al. (2018), Bartfeld et al. (2020).

25.3 Problemfelder und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

Die Problemfelder werden nun vorgestellt und inhaltlich detailliert beschrieben. Zudem werden den Feldern ausgewählte Indikatoren zugeordnet und es wird auf relevante Kapitel des vorliegenden Themenbandes verwiesen: Auf diese Weise wird neben der quantitativen Ausleuchtung der Problemfelder auch ermöglicht, anhand der Vorstellungen und

6 Die Abbildung basiert auf der Problemfeldarstellung aus dem vierten Gentechnologiebericht (Marx-Stölting/Könninger, 2018: 285 ff.) und wurde ergänzt sowie zum Teil geändert; deshalb gibt es Überschneidungen im Inhalt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Reflexionen in den Kapiteln mehr über die Problemfelder zu erfahren. Die Reihenfolge der Problemfelder orientiert sich an den genannten etablierten vier Leitdimensionen.

Tabelle 1: Problemfelder der Gentechnologien in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung[7]

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
Im Kreuzfeld aller Dimensionen		
Rechtsrahmen	Der rechtliche Rahmen auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene bestimmt über die Zulässigkeit von gentechnischen Verfahren und definiert ihren Einsatz in der wissenschaftlichen Praxis bzw. formuliert dafür notwendige Rahmenbedingungen. Er hat eine Funktion bei der Vermittlung von einander widersprechenden Interessen und Schutzgütern. Der Rechtsrahmen wird in jedem der sieben Themenfelder diskutiert.	**Beiträge:** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Taupitz (Kap. 15)** **Molnár-Gábor/Merk (Kap. 16)** **van den Daele/Broer (Kap. 21)** **Dederer (Kap. 22)**
Steuerung wissenschaftlicher Entwicklungen	Das Problemfeld umfasst die Steuerung und Rahmenbedingungen medizinisch-wissenschaftlicher Entwicklungen jenseits der Steuerung durch Gesetze (siehe Problemfeld Rechtsrahmen), wie bspw. die Steuerung durch öffentliche Registrierungsinstanzen, Fachbegutachtungen von Forschungsvorhaben, Ethikkommissionen oder Moratorien. Diskutiert werden die Vielfalt der Möglichkeiten der Steuerung und auch die Fragen nach den (Un-)Möglichkeiten und Schwierigkeiten der Steuerung medizinisch-wissenschaftlicher Entwicklungen. Dieses Problemfeld wurde 2017 für die Stammzellforschung neu hinzugefügt; auch im angegliederten Bereich der Organoidforschung spielt es eine Rolle.	**Beiträge:** **Leßmöllmann (Kap. 14)** **Taupitz (Kap. 15)** **Molnár-Gábor/Merk (Kap. 16)** **Schicktanz/Buhr (Kap. 18)** **Fangerau/Labisch (Kap. 20)** **van den Daele/Broer (Kap. 21)** **Dederer (Kap. 22)** **Renn (Kap. 23)**
Wissenschaftliche Dimension <> Ethische Dimension		
Alternativen	In verschiedenen Bereichen werden als weniger problematisch angesehene Alternativen thematisiert. Meist geht es dabei um Ansätze, die ohne Gentechnik auskommen. So werden im Bereich der Grünen Gentechnik z. B. der Biolandbau oder auch soziale Projekte zur Bekämpfung des Hungers in der Welt als gentechnikfreie Alternativen diskutiert. Bei der Gentherapie werden z. B. herkömmliche Medikamente als Alternativen zur als riskant wahrgenommenen somatischen Gentherapie gesehen.	**Beiträge:** **Walter/Gasparoni (Kap. 3)** **Renn (Kap. 23)**

7 Kursiv geschriebene Ausdrücke in der Tabelle geben Bezeichnungen von Problemfeldern der Einzelthemen wieder, die inhaltlich in dem jeweiligen Problemfeld aufgehen und daher nicht mehr als gesondertes Problemfeld aufgelistet wurden. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass die Themenfelder für verschiedene Bereiche zum Teil unterschiedlich benannt oder auch im Laufe der Zeit umbenannt wurden. Zum anderen wurden für den vorliegenden Bericht verschiedene Themenfelder für eine bessere Lesbarkeit der umfangreichen Problemfeldtabelle zusammengefasst, wo inhaltlich möglich.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
	Besonders prominent ist die Diskussion um Alternativen im Bereich der Stammzellforschung bezogen auf die Nutzung von humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen). Hier wird nicht die Nutzung von Gentechnik an sich, sondern die Gewinnung von hES-Zellen aus Embryonen in vitro, die dabei zerstört werden, als problematisch angesehen. Daher werden alternative Stammzellen wie humane adulte Stammzellen, humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPS-Zellen) und humane parthenogenetische[8] Stammzellen diskutiert, deren Gewinnung als ethisch vertretbarer angesehen wird bzw. deren Nutzung auch rechtlich zulässig ist. Im Kontext der Stammzellforschung thematisiert das Problemfeld die Qualität, Gesundheitsrisiken und Wirtschaftlichkeit von Ansätzen, die auf hES-Zell-Linien basieren, im Vergleich zu alternativen Methoden. Auch im Bereich der Organoidforschung spielen Alternativen eine Rolle: hES-Zell-Linien werden in der Organoidforschung z. B. eingesetzt, um Embryoide herzustellen (als Ersatz für Embryonen).	
Wissenschaftliches/ medizinisches Fehlverhalten	In den letzten Jahren gab es immer wieder Skandale, ausgelöst durch wissenschaftliches Fehlverhalten im Sinne der Veröffentlichung nicht reproduzierbarer oder gefälschter Daten oder der Überschreitung ethischer Grenzen, so etwa im Bereich der Stammzellforschung. Auch im Kontext experimenteller Therapien (z. B. Gentherapien) wird von Verstößen gegen das ärztliche Berufsrecht oder den medizinischen Ethos berichtet.	
Tierversuche	Zu diesem Problemfeld zählt die Frage der Notwendigkeit von bzw. möglicher Alternativen zu Tierversuchen in der Forschung und ihrer Aussagekraft für bzw. Übertragbarkeit auf den Menschen, ebenso wie die Thematisierung des Tierschutzgesetzes, insbesondere bei der Stammzellforschung und der Organoidforschung.	

8 Stammzellen, die aus Embryonen gewonnen werden, die durch das sog. Verfahren der Parthenogenese aus einer nicht befruchteten Eizelle erzeugt wurden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
Ausbeutung von Frauen	Dieses Problemfeld wurde nur 2006 im Kontext der Stammzellforschung angeführt. Das Problemfeld betrachtet einen kritischen Aspekt der Stammzellforschung, der mit der Gewinnung von Zellmaterial, insbesondere von Eizellen (im Kontext des sogenannten therapeutischen Klonens), zusammenhängt. Die Gewinnung von Eizellen erfordert eine Hormonbehandlung, die mit gesundheitlichen Risiken verbunden ist. Diese Risiken könnten Frauen aus Entwicklungsländern oder wirtschaftlich schlecht gestellte Frauen, gegen finanzielle Leistungen, eher in Kauf nehmen als wohlhabende Frauen aus Industrienationen.	
Ökologische Vorteile/Nachhaltigkeit	Das Problemfeld spielt besonders im Bereich der Grünen Gentechnologie eine wichtige Rolle (komplementär zu den angenommenen *ökologischen Risiken*). Sowohl Befürworter*innen als auch Gegner*innen des Einsatzes von Gentechnik in der Landwirtschaft argumentieren, dass ihre Herangehensweise mit ökologischen Vorteilen verbunden und nachhaltig ist. So wollen zahlreiche Befürworter*innen etwa durch insektenresistente Nutzpflanzen den Einsatz von Insektiziden reduzieren. Viele Gegner*innen hingegen argumentieren gegen die industrielle Landwirtschaft, die sie durch die Grüne Gentechnologie befördert sehen und für umweltschädlich halten, und setzen etwa auf den Biolandbau. Die Frage, ob gentechnisch veränderte Pflanzen ökologische Vorteile bringen oder nicht, ist nach wie vor umstritten.	**Beiträge:** **Clemens (Kap. 7)** **Renn (Kap. 23)**
Wissenschaftstheoretische Überlegungen	Es werden allgemeine Voraussetzungen, Methoden und Ziele von Wissenschaft und ihrer Form der Erkenntnisgewinnung hinterfragt. Wissenschaftstheoretische Überlegungen umfassen etwa die Lebensdefinition im Bereich der synthetischen Biologie, aber auch das Genkonzept, das der Gendiagnostik und Gentherapie zugrunde liegt.	**Beiträge:** **Rheinberger/Müller-Wille (Kap. 11)** **Jawaid/Mansuy (Kap. 12)** **Alex/Winkler (Kap. 13)** **Winkler/Prainsack (Kap. 17)** **Schicktanz/Buhr (Kap. 18)** **Fangerau/Labisch (Kap. 20)**
Eingriff in die Natur/Schöpfung	Insbesondere im Bereich der Grünen Gentechnologie und synthetischen Biologie werden ethische und theologische Aspekte sowie Naturvorstellungen diskutiert. Insbesondere das Überspringen von Artgrenzen kann als ein massiver Eingriff in die Natur bzw. (religiös formuliert) Schöpfung gesehen werden. Bei der Grünen Gentechnologie könnten z. B. gewisse Grenzen überschritten werden, die von manchen als ethisch relevant betrachtet werden, bspw. beim Einsatz von Tier- und Humangenen	**Beiträge:** **Alex/Winkler (Kap. 13)** **Fangerau/Labisch (Kap. 20)** **Hampel et al. (Kap. 24)**

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
	in Pflanzen oder bei der synthetischen Biologie, wenn es etwa um die Herstellung völlig neuartiger Stoffwechselwege geht, die in der Natur nicht vorkommen. Ein Beispiel im Bereich der Forschung mit Organoiden ist die Herstellung von Mensch-Tier-Chimären. Des Weiteren wird wie auch allgemein in der Stammzellforschung diskutiert, ob z. B. bei der Herstellung von sogenannten Embryoiden ethische Grenzen überschritten werden. Dabei spielen unterschiedlichen Wertungen von Natürlichkeit eine Rolle.	
Wissenschaftliche Dimension <> Soziale Dimension		
Realisierung Forschungsziele	Wissenschaftliche Forschung will neue Erkenntnisse gewinnen, um z. B. neue Technologien zu entwickeln. Zu ihrem Wesen gehört dabei eine begrenzte Planbarkeit und Ergebnisoffenheit. Gleichwohl beeinflussen die vorhandenen Rahmenbedingungen – wie die wissenschaftliche Infrastruktur, Fördermöglichkeiten und geltendes Recht – die Realisierung von gesetzten Forschungszielen, die sich quantifizierbar z. B. in Veröffentlichungen, Forschungspreisen oder akademischen Abschlüssen niederschlagen. Die Realisierung von Forschungszielen ist für alle Themen zentral.	**Indikatoren:** **Anzahl internationaler Fachartikel zu den Themenfeldern der IAG (5B-04)** **Förderung durch den Bund zu den Themenfeldern der IAG (5B-05)** **Fördermaßnahmen der DFG zu den Themenfeldern der IAG (5B-07)** **EU-Fördermaßnahmen mit ausgewiesener deutscher Beteiligung zu den Themenfeldern der IAG (5B-08)** **Beiträge:** **Walter/Gasparoni (Kap. 3)** **Mundlos (Kap. 4)** **Zenke/Bartfeld (Kap. 5)** **Fehse (Kap. 6)** **Clemens (Kap. 7)** **Erb (Kap. 8)** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Jawaid/Mansuy (Kap. 12)** **Korte (Kap. 19)** **van den Daele/Broer (Kap. 21)** **Renn (Kap. 23)**
Realisierung medizinischer Zielsetzungen	Das Ziel medizinischer Humanforschung ist, neue Erkenntnisse zu gewinnen, um Erkrankungen und Gesundheitsrisiken (besser) vorzubeugen, zu diagnostizieren, zu lindern oder zu heilen: Dies macht den besonders sensiblen Charakter biomedizinischer Forschung aus. Probleme ergeben sich dann, wenn nicht alle medizinischen Zielsetzungen umsetzbar sind, weil sie sich als schwieriger, zeitraubender oder kostenintensiver, rechtlich schwerer umsetzbar herausstellen als zunächst angenommen. Die Realisierung medizinischer Zielsetzungen ist für alle Themen relevant, steht jedoch bei der Grünen Gentechnologie nicht im Vordergrund.	**Beiträge:** **Walter/Gasparoni (Kap. 3)** **Mundlos (Kap. 4)** **Zenke/Bartfeld (Kap. 5)** **Fehse (Kap. 6)** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Jawaid/Mansuy (Kap. 12)** **Winkler/Prainsack (Kap. 17)** **Schicktanz/Buhr (Kap. 18)** **Korte (Kap. 19)**

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
Wissenschaftliche Dimension <> Ökonomische Dimension		
Anwendungs-horizonte	Anwendungshorizonte werden für alle Themen diskutiert. Sie schließen visionäre Ziele mit hohem Innovations-potenzial ein, deren Durchführbarkeit entsprechend ungewiss ist. Für die Stammzellforschung sind patienten-spezifische Stammzelltherapien ein Beispiel; für die Grüne Gentechnologie etwa trockenresistente Nutzpflanzen. Die somatische Gentherapie mittels Genomchirurgie ist derzeit zum Teil noch ebenso unsicher wie der breite Einsatz der Pharmakogenetik im Bereich der Gendia-gnostik, wobei in beiden Gebieten erste klinische Erfolge zu verzeichnen sind. Bei der synthetischen Biologie wäre ein Beispiel die Entwicklung von Mikroorganismen, die Umweltverschmutzungen beheben könnten. Auch epi-genetische Modifikationen gehören zu den Anwendungs-horizonten der Gentechnik. Für die Organoidforschung sind patientenspezifische Therapien oder auch der Organersatz potenzielle Beispiele.	**Beiträge:** **Alle Beiträge**
Braindrain	In einer dynamischen globalisierten Forschungsland-schaft mit entsprechenden Mobilitätsanforderungen läuft Deutschland Gefahr, wissenschaftliche Talente zu verlieren, ohne dass im vergleichbaren Maß Wissen-schaftler*innen gewonnen werden können. Für den in Deutschland umstrittenen Bereich der Stammzell-forschung bedeutete dies etwa gerade anfangs, dass hochqualifizierte Wissenschaftler*innen aus beruflichen, politischen, wirtschaftlichen oder auch rechtlichen Gründen (Restriktionen durch das Stammzell- und Embryonenschutzgesetz) das Land verließen. Damit geht im globalen Standortwettbewerb und Forschungswett-lauf wichtiges Know-how verloren und ökonomisches Potenzial bleibt ungenutzt. Dasselbe Phänomen spielt heute auch noch bei der Grünen Gentechnik eine wich-tige Rolle, da aufgrund der politischen Situation etwa Freilandversuche mit gentechnisch veränderten Pflanzen in Deutschland nicht mehr durchführbar sind.	**Beitrag:** **van den Daele/Broer (Kap. 21)**

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
Forschungsstandort Deutschland	Für ein an Rohstoffen armes Land wie Deutschland ist eine wissensbasierte Ökonomie von zentraler Bedeutung für die wirtschaftliche Prosperität und den gesellschaftlichen Wohlstand. Die internationale Attraktivität eines Forschungsstandortes hängt von einer Vielzahl an Faktoren ab, z. B. der vorhandenen wissenschaftlichen Infrastruktur, dem Ausmaß und der Art an Fördermaßnahmen oder auch von nationalen rechtlichen Regelungen, die die wissenschaftliche Praxis beeinflussen. Der internationale Ruf und die Vernetzung innerhalb der globalisierten Forschungslandschaft spielen ebenfalls eine Rolle. Das Problemfeld beinhaltet Themen wie Forschungsförderung in Deutschland, Publikationsleistungen deutscher Forscher*innen und rechtliche Rahmung. Auf den Gebieten der Stammzellforschung und der Organoidforschung (insbesondere bei Verwendung von hES-Zellen) oder der Grünen Gentechnologie wird aufgrund rechtlicher Beschränkungen eine mögliche Abkopplung von der internationalen Forschung problematisiert.	**Indikatoren:** **Neuerscheinungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-02)** **Anzahl internationaler Fachartikel zu den Themenfeldern der IAG (5B-04)** **Förderung durch den Bund zu den Themenfeldern der IAG (5B-05)** **Fördermaßnahmen der DFG zu den Themenfeldern der IAG (5B-07)** **EU-Fördermaßnahmen mit ausgewiesener deutscher Beteiligung zu den Themenfeldern der IAG (5B-08)** **Beiträge:** **van den Daele/Broer (Kap. 21)** **Osterheider et al. (Kap. 26)**
Nutzenverteilung	Besonders im Kontext der Grünen Gentechnologie stellt sich die Frage, wie der etwaige Nutzen der Technologie verteilt wird. Dazu gehört bspw. die Frage, ob es für die Verbraucher*innen einen Nutzen gibt oder ob dieser z. B. auf den Bereich der landwirtschaftlichen Erzeuger*innen beschränkt bleibt. Leistet die Grüne Gentechnologie einen Beitrag zur *gesunden Ernährung*? Auch Fragen nach globaler Gerechtigkeit werden in diesem Kontext diskutiert, d. h. ob ein Nutzen sich nur auf bestimmte, z. B. europäische Länder beschränkt oder sich auch auf Entwicklungsländer bezieht.	**Beiträge:** **Kolleck/Sauter (Kap. 10)** **Jawaid/Mansuy (Kap. 12)** **Renn (Kap. 23)**
Transfer in Produkte	Wissenschaft kann auch unter ökonomischen Prämissen bewertet werden (hier sind auch die Entwicklungen an Universitäten/Forschungseinrichtungen und in der Wirtschaft zu unterscheiden). Das ist vor allem dann möglich, wenn konkrete Produkte zur Marktreife geführt werden. Zu nennen wären hier etwa der Einsatz gendiagnostischer Verfahren in der Medizin, insektenresistente und herbizidtolerante Pflanzen bei der Grünen Gentechnologie, erste gentherapeutische Medikamente auf dem Markt sowie Stammzelltherapien basierend auf hES- oder hiPS-Zellen. Nicht in allen Wissenschaftsgebieten werden Forschungsergebnisse gleichermaßen effizient in neue Produkte überführt. Gleichzeitig führt der Druck zur ökonomischen Verwertung von Forschungsergebnissen gegebenenfalls zu verfrühten, nicht haltbaren Versprechungen.	**Beiträge:** **Mundlos (Kap. 4)** **Fehse (Kap. 6)** **Clemens (Kap. 7)** **Erb (Kap. 8)** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Kolleck/Sauter (Kap. 10)** **Korte (Kap. 19)** **van den Daele/Broer (Kap. 21)** **Dederer (Kap. 22)** **Renn (Kap. 23)**

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
Ethische Dimension <> Soziale Dimension		
Öffentliche Wahrnehmung	Der Einsatz und die Etablierung neuer technologischer Verfahren hängen zentral von deren gesellschaftlicher Wahrnehmung ab. Das öffentliche Interesse an der Thematik zeigt sich bspw. anhand der Präsenz der Themen in den Print-/Onlinemedien, der Veröffentlichung populärwissenschaftlicher Publikationen sowie der Quantität öffentlicher Veranstaltungen. Die beständige Information und Teilhabe der Menschen an aktuellen Entwicklungen der Forschung ist idealerweise ein selbstverständlicher Bestandteil gesamtgesellschaftlicher Aushandlungsprozesse; sie hat auch Auswirkungen auf die *öffentliche Bewertung/Akzeptanz* einer Technologie.	**Indikatoren:** **Mediale Abbildung der Themenfelder der IAG (5B-01)** **Neuerscheinungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-02)** **Online-Suchanfragen zu den Themenfeldern der IAG (5B-03)** **Öffentliche Veranstaltungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-06)** **Beiträge:** **Alex/Winkler (Kap. 13)** **Leßmöllman (Kap. 14)** **Renn (Kap. 23)** **Hampel et al. (Kap. 24)** **Osterheider et al. (Kap. 26)**
Soziale Implikationen	Forschung und Entwicklung werfen Fragen nach ihren gesellschaftlichen Implikationen auf. Häufig können diese Implikationen im Frühstadium der Forschung noch nicht identifiziert werden, weil z. B. Forschungsziele noch vage sind. Mögliche Implikationen werden meist erst absehbar oder sichtbar, wenn eine bestimmte Forschung schon etabliert ist. Dann kann die Gefahr bestehen, dass ihre Etablierung nicht mehr änderbar ist. In der Diskussion um Stammzellforschung werden z. B. im Kontext der Herstellung von Eizellen aus Stammzellen – bisher im Tierversuch erprobt – mögliche Implikationen für Mensch und Gesellschaft abgeleitet. Dabei werden Fragen nach Veränderungen von Sexualität, Zeugung und Fortpflanzung sowie dem konventionellen Familienmodell aufgeworfen. Die epigenetische Forschung, um ein weiteres Beispiel zu nennen, stiftet neue Handlungsräume in Bezug auf gesundheitliche Vorsorge. Diese Vorsorge kann sich zum einen auf das Individuum beziehen, zum anderen werden auch intergenerationelle epigenetische Effekte diskutiert. Die Epigenetik geht dabei über die klassische Genetik insofern hinaus, als dass sie Umwelteinflüsse und Lebensgewohnheiten als ursächlich für eine spezifische Disposition ansieht. Vor diesem Hintergrund könnte sich möglicherweise zukünftig auch gesellschaftspolitischer Regelungsbedarf einstellen, etwa zum Schutz vor Diskriminierung.	**Indikatoren:** **Mediale Abbildung der Themenfelder der IAG (5B-01)** **Neuerscheinungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-02)** **Online-Suchanfragen zu den Themenfeldern der IAG (5B-03)** **Öffentliche Veranstaltungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-06)** **Beiträge:** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Jawaid/Mansuy (Kap. 12)** **Alex/Winkler (Kap. 13)** **Winkler/Prainsack (Kap. 17)** **Schicktanz/Buhr (Kap. 18)** **Fangerau/Labisch (Kap. 20)** **Renn (Kap. 23)**

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
Gesundheitliche Risiken	Mit gentechnischen Verfahren können gesundheitliche Risiken verbunden sein. So wird im Bereich der Gentherapie und der Transplantation von Stammzellen über Nebenwirkungen wie etwa Leukämie diskutiert. Auch die Grüne Gentechnik steht immer wieder unter Verdacht, gesundheitliche Risiken zu bergen, obwohl zahlreiche naturwissenschaftliche Studien dies nicht bestätigen konnten. Im Bereich der Epigenetik wird umgekehrt insbesondere in den populären Medien eine mögliche *Eigenverantwortung für gesundheitliche Risiken* diskutiert. Hierbei wird ein Verantwortungsbegriff ins Zentrum gestellt, der sich durch die aktuelle wissenschaftliche Datenlage zur Epigenetik nicht untermauern lässt, aber dennoch das Individuum in die Pflicht nehmen könnte, Lebens- und Ernährungsgewohnheiten umzustellen – bezogen nicht nur auf die eigene Gesundheit, sondern auch auf die zukünftiger Kinder.	**Indikatoren:** **Mediale Abbildung der Themenfelder der IAG (5B-01)** **Online-Suchanfragen zu den Themenfeldern der IAG (5B-03)** **Beiträge:** **Walter/Gasparoni (Kap. 3)** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Jawaid/Mansuy (Kap. 12)** **Alex/Winkler (Kap. 13)**
Datenschutz	Die Aufbewahrung von Biomaterial, z. B. im Bereich der Organoidforschung und der Stammzellforschung, sowie die Erhebung und Speicherung genetischer Daten, z. B. im Bereich der Gendiagnostik, ermöglicht prinzipiell eine weitergehende Nutzung, die individuelle Rechte tangieren kann. Außerdem lassen genetische Informationen oft Rückschlüsse auf die genetische Konstitution von Familienangehörigen zu. In diesem Zusammenhang wird sowohl das Recht auf informationelle Selbstbestimmung als auch ein „Recht auf Nichtwissen" diskutiert. Im Bereich der Organoidforschung wird zudem ein spezifischer Informed Consent als notwendig erachtet (in Bezug auf hiPS-Zellen und gewebsspezifische Stammzellen), da eine komplette Anonymisierung der Daten nicht möglich oder erwünscht ist, um z. B. patientenspezifische Therapien zu entwickeln.	**Beiträge:** **Alex/Winkler (Kap. 13)** **Taupitz (Kap. 15)** **Molnár-Gábor/Merk (Kap. 16)** **Winkler/Prainsack (Kap. 17)**
Dialogverpflichtung der Forschung	Forscher*innen aus den verschiedenen Themenbereichen sehen die Notwendigkeit für einen frühzeitigen wechselseitigen Austausch mit der Gesellschaft und Politik über ethische und gesellschaftliche Aspekte der neuen Technologien. Der Ruf nach einem öffentlichen Dialog wird besonders im Bereich der synthetischen Biologie sowie aktuell beim Thema Genome-Editing laut.	**Indikator:** **Öffentliche Veranstaltungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-06)** **Beiträge:** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Leßmöllmann (Kap. 14)** **Schicktanz/Buhr (Kap. 18)**

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
Missbrauchs-gefahr	Das Problemfeld bezieht sich auf den möglichen Missbrauch oder auch die Instrumentalisierung von Bio- und Gentechnologien im weiteren Sinne (im Unterschied zum konkreten Missbrauch von Stoffen, siehe Biosecurity). Die im Rahmen vor allem der Gendiagnostik erhobenen Daten generieren ein spezifisches Wissen, das durch die hohe Aussagekompetenz, z. B. in Bezug auf die Gesundheitsrisiken eines Individuums, einen sensiblen Umgang verlangt. Dabei soll einer Gefahr der Diskriminierung von Menschen mit bestimmten genetischen Konstitutionen, etwa durch Arbeitgeber*innen oder Versicherungen, entgegengewirkt werden. Bei der Epigenetik wird über eine mögliche *Instrumentalisierung wissenschaftlicher Hypothesen* diskutiert. Neue Technologien wie die Grüne Gentechnologie könnten gegen das Wohl des Menschen verwendet werden, so wird kritisiert dass etwa Großkonzerne versuchen könnten, über die Kontrolle des Saatgutes Kontrolle über Bevölkerungen zu erlangen.	**Beiträge:** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Alex/Winkler (Kap. 13)** **Taupitz (Kap. 15)** **Molnár-Gábor/Merk (Kap. 16)** **Winkler/Prainsack (Kap. 17)**
Genetischer Exzeptionalismus	Hierbei ist die Frage zentral, ob und wenn ja, in welchem Sinne genetischen Daten im Vergleich zu anderen medizinischen Daten ein Sonderstatus zukommt. Dies wird besonders für den Bereich der Gendiagnostik diskutiert.	**Beitrag:** **Alex/Winkler (Kap. 13)**
Gefahr der Diskriminierung	Personen mit bestimmten genetischen Dispositionen könnten gesellschaftlich diskriminiert werden, etwa im Arbeits- und Versicherungsbereich (siehe auch Missbrauchsgefahr). Durch die Möglichkeiten der vorgeburtlichen Diagnostik können z. B. Aussagen über genetische Dispositionen des Fötus getroffen werden. Auch hier besteht die Gefahr der Wertung und Diskriminierung. Auch im Bereich der Epigenetik wird darüber diskutiert, ob Diskriminierungspotenzial bestehen könnte.	**Beiträge:** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Alex/Winkler (Kap. 13)** **Taupitz (Kap. 15)** **Molnár-Gábor/Merk (Kap. 16)** **Winkler/Prainsack (Kap. 17)**
Ethische Dimension <> Ökomische Dimension		
Ethische Implikationen	Forschung – vor allem in den Biowissenschaften und verschärft im biomedizinischen Bereich – generiert Wissen und Anwendungen, die eine Auseinandersetzung mit etwaigen Konsequenzen für den Menschen, die Gesellschaft und die Umwelt verlangen. Dabei spielen soziale oder rechtliche Aspekte ebenso eine Rolle wie ethische Fragen, die es gesellschaftlich zu diskutieren gilt und die u. U. politischen Handlungsbedarf nach sich ziehen. Dieses Problemfeld erfasst dabei ethische Implikationen im Allgemeinen, die nicht als einzelnes konkretes Problemfeld erfasst wurden. Im Zusammenhang mit der	**Indikatoren:** **Mediale Abbildung der Themenfelder der IAG (5B-01)** **Neuerscheinungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-02)** **Online-Suchanfragen zu den Themenfeldern der IAG (5B-03)** **Öffentliche Veranstaltungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-06)**

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
	Gendiagnostik wird z. B. über das *Recht auf informationelle Selbstbestimmung* sowie über das *Recht auf Nichtwissen* diskutiert; außerdem nimmt diese Einfluss auf die menschliche Fortpflanzung. Das zeigte nicht zuletzt die kontroverse Diskussion um die *Reproduktionstechniken* Präimplantationsdiagnostik und Pränataldiagnostik. Die Forschung am Menschen ist höchst problematisch und unterliegt deshalb strengen Standards und Kontrollen. Innerhalb gentherapeutischer Forschung wird eine Vielzahl von forschungsethischen Fragen relevant, da es sich hier derzeit noch um eine sehr risikobehaftete Technik handelt, mit teilweise irreversiblen Konsequenzen. Daneben wird die *Anwendung eines Gentransfers im nicht therapeutischen Bereich* (sogenanntes Enhancement) oder in der menschlichen Keimbahn problematisiert. In der synthetischen Biologie wird außerdem die Bedeutung des Lebensbegriffs diskutiert. Dabei geht es um die Frage, ob und unter welchen Voraussetzungen „Leben" im normativ folgenreichen Sinn zu schützen ist. Diskussionswürdige Aspekte auf dem Feld der Organoidforschung ergeben sich u. a. im Bereich der Tierethik. Eine zentrale Frage ist, ob sich die Anzahl von Tierversuchen durch bspw. Toxizitätstests an Organoiden statt an Tieren verringern lässt oder durch mehr Forschung und damit verbundenem erhöhten Bedarf an Versuchstieren ansteigt. Da bei der Herstellung von Organoiden auch hES-Zellen verwendet werden, spielen ethischen Argumente eine Rolle, die im Kontext der Stammzellforschung diskutiert werden.	**Beiträge:** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Jawaid/Mansuy (Kap. 12)** **Alex/Winkler (Kap. 13)** **Winkler/Prainsack (Kap. 17)** **Schicktanz/Buhr (Kap. 18)**
Status Entität	Das Problemfeld ist insbesondere für den Bereich der Stammzellforschung *(Status Embryo)* mit hES-Zellen relevant. Für die Herstellung von hES-Zell-Linien werden frühe menschliche Embryonen aus In-vitro-Fertilisationen „verbraucht". Diese sind ohne Implantation in den Uterus nicht lebensfähig. Umstritten ist, ab wann schutzwürdiges menschliches Leben beginnt und nach welchen Kriterien es definiert wird. Von der Definition hängt ab, ob und welche Embryonen zu Forschungszwecken genutzt werden dürfen. Das deutsche Embryonenschutzgesetz und das Stammzellgesetz verbieten die Gewinnung von hES-Zellen, erlauben aber unter bestimmten Auflagen den Import bestehender hES-Zell-Linien zu Forschungszwecken. Auch im Bereich der Organoidforschung spielt der Status eine Rolle *(Status Organoid)*: Diskutiert werden das ontologische Verständnis, die ethische Beurteilung sowie der rechtliche Status von Organoiden. Fragen der Personalität sowie des Bewusstseins werden zudem im Zusammenhang mit der Forschung an Hirnorganoiden sowie sogenannten Embryoiden diskutiert.	**Beiträge:** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Taupitz (Kap. 15)**

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
Koexistenz/ Haftungsfragen	Es wird im Bereich der Grünen Gentechnologie diskutiert, inwieweit die Koexistenz, also das Nebeneinander von gentechnisch veränderten Pflanzen und konventioneller bzw. ökologischer Landwirtschaft, möglich ist. Es geht um *landwirtschaftliche Strukturen*, also darum, wie und unter welchen Bedingungen Landwirtschaft betrieben wird. Auch bestehende landwirtschaftliche Strukturen werden teilweise kritisiert. Hierbei spielen auch spezielle Haftungsregelungen eine Rolle, etwa für den Fall der Ausbreitung von gentechnisch veränderten Pflanzen in benachbarte Felder.	**Beiträge:** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Kolleck/Sauter (Kap. 10)** **Dederer (Kap. 22)** **Renn (Kap. 23)**
Wahlfreiheit/ Kennzeichnung	Das Problemfeld ist vor allem im Bereich der Grünen Gentechnik relevant. Die dem Grundsatz der Wahlfreiheit folgende Kennzeichnung von gentechnisch veränderten Lebensmitteln erlaubt Verbraucher*innen die freie Entscheidung, sich für oder gegen die Gentechnik bei Lebensmitteln zu entscheiden.	**Beiträge:** **Fehse et al. (Kap. 9)** **van den Daele/Broer (Kap. 21)** **Dederer (Kap. 22)** **Renn (Kap. 23)** **Hampel et al. (Kap. 24)**
Biosafety/ Biosecurity	Die beiden Begriffe werden im Deutschen unter dem Begriff der *Biosicherheit* zusammengefasst und zielen auf Sicherheitsstandards zur Vorbeugung einer unbeabsichtigten Gefährdung der Umwelt (Biosafety), z. B. durch eine Freisetzung von Mikroorganismen oder Stoffen aus Laboren, bzw. eines beabsichtigten Missbrauchs (Biosecurity), z. B. in terroristischer Absicht. Biosafety-Fragen werden insbesondere bei der synthetischen Biologie und Grünen Gentechnologie aufgeworfen *(ökologische Risiken)*. Ob und wenn ja, welche ökologischen Risiken bestehen, ist dabei jedoch umstritten.	**Beiträge:** **Kolleck/Sauter (Kap. 10)** **Renn (Kap. 23)**
Soziale Dimension <> Ökonomische Dimension		
Zugang zu Therapien	Bei etabliertem und breitem Einsatz zelltherapeutischer Anwendungen stellt sich die Frage nach der Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen und der Bezahlbarkeit von individuellen Gesundheitsleistungen. Das Problemfeld steht für eine mögliche Entwicklung, bei der Therapien als Teil einer kostenintensiven „Spitzenmedizin" nur einer Minderheit zur Verfügung stehen („Zweiklassenmedizin"). Diese Fragen der *Verteilungsgerechtigkeit* werden im Bereich der Gentherapie und der Organoidforschung diskutiert.	**Beiträge:** **Fehse (Kap. 6)** **Fehse et al. (Kap. 9)**

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
Kommerzialisierung	Der *ökonomischen Verwertbarkeit* von Forschungsergebnissen wird ein hoher Stellenwert zugeschrieben. Dabei ist das wirtschaftliche Potenzial von Gentechnologien derzeit noch schwer quantifizierbar (z. B. ist schwer abschätzbar, welche *ökonomischen Gewinne/Arbeitsplätze* welchen ökonomischen Risiken gegenüberstehen). Dieses Problemfeld beschreibt daher, welche Teilbereiche der Gentechnologien (etwa der Stammzellforschung) anwendungs- und produktnah sind bzw. wo Divergenzen zwischen angekündigter und realer Umsetzung existieren. Das Problemfeld umfasst verschiedene Aspekte der Kommerzialisierung insbesondere im Hinblick auf privat und öffentlich finanzierte Forschung. Im Kontrast zur öffentlichen Forschung werden z. B. im Kontext der Stammzellforschung die leichtere Bezahlbarkeit von Studien für die Privatindustrie thematisiert, die Notwendigkeit, auch hier Qualitätsanforderungen und Regulierungen zu etablieren, oder (wie bspw. im Kontext von Stammzellen aus Nabelschnurblut) die „Gefahr", aus nicht wissenschaftlich abgesicherten Therapieversprechen Gewinn zu schöpfen. Auch die Kostenentwicklung im Gesundheitswesen wird dabei vom Problemfeld erfasst. Diese wird insbesondere etwa im Bereich der Gendiagnostik thematisiert, zusammen mit Angebotsstrukturen genetischer Tests. Weil Wissenschaft zunehmend anwendungsorientiert ist, sind ihre Auswirkungen auf die Gesellschaft besonders weitreichend. Die Kommerzialisierung wissenschaftlicher Ergebnisse sowie der *Erfolgsdruck zur Verwertung* von Forschungsergebnissen könnten z. B. zu einem zu frühen Einstieg in die klinische Forschung oder Therapie führen, etwa im Bereich der Gentherapie. Es besteht das Risiko, dass hochgesteckte Erwartungen und Versprechungen nicht eingehalten werden. Im Bereich der grünen Gentechnologie werden im Zusammenhang mit einer Kommerzialisierung auch bestehende Marktstrukturen (etwa [mögliche] Monopolbildungen) thematisiert. Insbesondere im Kontext der synthetischen Biologie, aber auch bei anderen Themen, wird über die Möglichkeit der freien Zugänglichkeit (Open Access) zu Daten, Publikationen oder Forschungsobjekten diskutiert. Außerdem wird im Problemfeld reflektiert, dass möglicherweise Forschungsergebnisse nicht oder zu spät kommerzialisiert werden. Es wird teils angemerkt, dass ohne die Anwendung von Forschungsergebnissen das ökonomische Potenzial der Forschung verspielt werden könnte (dieser Aspekt wurde unter dem Stichwort *„Elfenbeinturm Wissenschaft"* gefasst).	

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren/Beiträge
Patentierung wissenschaftlicher Ergebnisse	Patente gelten in anwendungsnahen Bereichen als Ausdruck innovativen Forschungsgeschehens. Sie stellen in besonderem Maß eine Vernetzung von Wissenschaft und Wirtschaft dar, die durchaus nicht spannungsfrei ist. Bei Biopatenten, die Organismen oder Teile von ihnen wie einzelne Gene oder Zellen betreffen, stellt sich zudem die Frage, inwiefern und in welcher Form Leben kommodifiziert werden kann und darf, was auch unter dem Begriff „Patente auf Leben" kritisiert wird. Mögliche Verbote könnten u. U. negative Auswirkungen auf Forschung und Entwicklung anwendungsbezogener Technologien im Bereich der regenerativen Therapien, der Wirkstoffforschung und der Pharmakotoxikologie haben. Dieses Problemfeld ist für alle behandelten Themen relevant. Im Bereich der Grünen Gentechnologie wird auch eine Monopolbildung sowie der Missbrauch einer solchen thematisiert.	
Qualitätssicherung/Arztvorbehalt	Das Problemfeld umfasst den Themenkomplex der Standardisierung, Einhaltung von Richtlinien und der Gewährleistung der Qualität, etwa bei therapeutischen Anwendungen im Bereich der Stammzellforschung und Gentherapie sowie der Organoidforschung oder aber auch bei gendiagnostischen Angeboten von Firmen an Privatpersonen, die von Ärzt*innen begleitet werden sollten.	**Beiträge:** **Mundlos (Kap. 4)** **Fehse (Kap. 6)** **Fehse et al. (Kap. 9)**
Utopie der Lösung globaler Probleme	Seit Beginn der Gentechnologien kursieren allgemeine visionäre Vorstellungen bezüglich zukünftiger Potenziale insbesondere der synthetischen Biologie sowie der Grünen Gentechnologie, die versprechen, globale Problemlagen wie z. B. Nahrungsmittelknappheit bzw. Welthunger lösen zu können *(Ernährungssicherung)*.	**Beiträge:** **Fehse et al. (Kap. 9)** **Kolleck/Sauter (Kap. 10)** **van den Daele/Broer (Kap. 21)** **Dederer (Kap. 22)** **Renn (Kap. 23)**
Nachsorgeprinzip	Das Problemfeld thematisiert (etwa im Bereich der Stammzellforschung), dass aufwendige therapeutische Verfahren gegenüber prophylaktischen bevorzugt werden könnten. Die Folge wären möglicherweise höhere Gesundheitskosten für die/den Einzelne*n wie auch für die Gesellschaft insgesamt. Dieser Punkt berührte z. B. bis 2009 auch die Gegenüberstellung einer „Apparatemedizin" und der „ganzheitlichen" Medizin.	

Die in der rechten Spalte fett markierten Indikatoren werden nachfolgend anhand detaillierter Datenblätter und Grafiken vorgestellt.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

25.4 Indikatoren im Bereich der Gentechnologien

In einem nächsten Schritt wurden ausgewählte Indikatoren im Bereich der Gentechnologien den Problemfeldern zugewiesen. Hierbei knüpfen wir an das Vorgehen des vierten Gentechnologieberichts an. Mithilfe standardisierter Arbeitsblätter werden im Folgenden auf bewährte Art und Weise die Indikatoren vorgestellt. Die Datenblätter geben Auskunft über die Datenquelle, die Verfügbarkeit der Daten, die Abgrenzung der Bezugsgrößen, die Gliederung der Darstellung sowie der Berechnungshäufigkeit und die Aussagefähigkeit. Der Zeitraum der Erhebung der Indikatoren erfolgte – soweit dies mithilfe der jeweiligen Quelle möglich war – ab dem Jahr 2001, dem Jahr, in dem die IAG *Gentechnologiebericht* ihre Arbeit aufgenommen hat.

Folgende Problemfelder wurden mithilfe von Indikatoren quantitativ beschrieben:

Realisierung Forschungsziele
- Anzahl internationaler Fachartikel zu den Themenfeldern der IAG (5B-04)
- Förderung durch den Bund zu den Themenfeldern der IAG (5B-05)
- Fördermaßnahmen der DFG zu den Themenfeldern der IAG (5B-07)
- EU-Fördermaßnahmen mit ausgewiesener deutscher Beteiligung zu den Themenfeldern der IAG (5B-08)

Forschungsstandort Deutschland
- Neuerscheinungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-02)
- Anzahl internationaler Fachartikel zu den Themenfeldern der IAG (5B-04)
- Förderung durch den Bund zu den Themenfeldern der IAG (5B-05)
- Fördermaßnahmen der DFG zu den Themenfeldern der IAG (5B-07)
- EU-Fördermaßnahmen mit ausgewiesener deutscher Beteiligung zu den Themenfeldern der IAG (5B-08)

Öffentliche Wahrnehmung
- Mediale Abbildung der Themenfelder der IAG (5B-01)
- Neuerscheinungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-02)
- Online-Suchanfragen zu den Themenfeldern der IAG (5B-03)
- Öffentliche Veranstaltungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-06)

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Soziale Implikationen
- Mediale Abbildung der Themenfelder der IAG (5B-01)
- Neuerscheinungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-02)
- Online-Suchanfragen zu den Themenfeldern der IAG (5B-03)
- Öffentliche Veranstaltungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-06)

Gesundheitliche Risiken
- Mediale Abbildung der Themenfelder der IAG (5B-01)
- Online-Suchanfragen zu den Themenfeldern der IAG (5B-03)

Dialogverpflichtung der Forschung
- Öffentliche Veranstaltungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-06)

Ethische Implikationen
- Mediale Abbildung der Themenfelder der IAG (5B-01)
- Neuerscheinungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-02)
- Online-Suchanafragen zu den Themen der IAG (5B-03)
- Öffentliche Veranstaltungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-06)

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Laufende Nr.: 5B-01
Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung + Soziale Implikationen + Gesundheitliche Risiken + Ethische Implikationen

INDIKATOR: MEDIALE ABBILDUNG DER THEMENFELDER DER IAG

DATENQUELLE:

Frankfurter Allgemeine Zeitung. Unter: www.faz.net
Süddeutsche Zeitung. Unter: www.sueddeutsche.de
Die Zeit. Unter: www.zeit.de
Der Spiegel. Unter: www.spiegel.de
Zugriff (alle): Januar 2021, Stand: 11.01.2021

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Mehrheitlich öffentlich.
Die Recherche in den Online-Archiven der ausgewählten deutschen Zeitungen und Zeitschriften ist überwiegend, jedoch nicht ausschließlich, kostenfrei und ohne Anmeldung zugänglich. Beiträge zu den ausgewählten Suchbegriffen können tagesaktuell recherchiert werden. Einige Presseartikel können nur kostenpflichtig oder über einen Bibliotheks- oder Universitätszugang abgerufen werden.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter Printartikel und Onlineartikel wurden folgende Stichwörter im Volltext ab 2001 (Beginn der IAG *Gentechnologiebericht*) bis 2020 (abgeschlossenes Kalenderjahr) überregional gesucht: Epigen*, Gendiagnost*, Stammzell*, Gentherap*, Grüne Gentechn*, Synth* Biol* und Organoid*. In anderen Medien erschienene Beiträge wurden dabei nicht berücksichtigt. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen. Regionale Ausgaben und Sonderhefte wurden nicht erfasst.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Veröffentlichte Printartikel (2001–2020)
b) Summe der veröffentlichten Printartikel (2001–2020)
c) Veröffentlichte Onlineartikel (2001–2020)
d) Summe der veröffentlichten Onlineartikel (2001–2020)

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

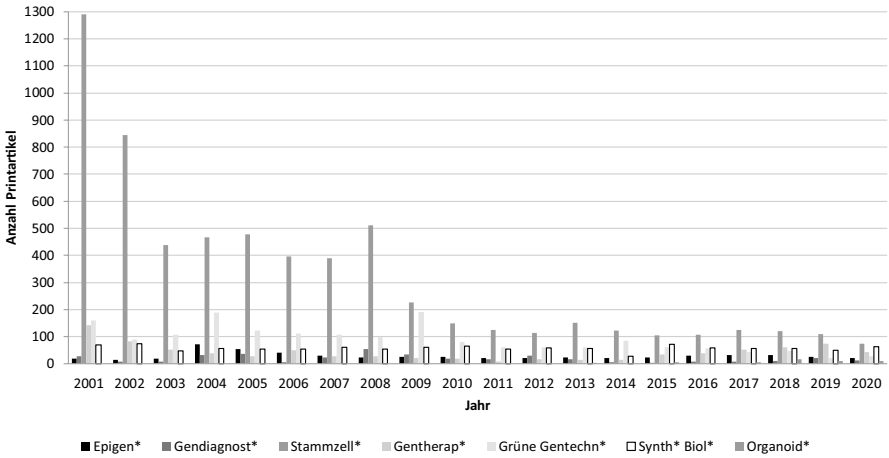
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die Dichte der öffentlichen Berichterstattung zu den gesuchten Stichworten im dargestellten Zeitraum in ausgewählten überregionalen Printmedien und deren Online-Angeboten. Diese erreichen – das dokumentieren die Auflagezahlen – eine Vielzahl an Menschen in ganz Deutschland, die sich auf diesem Weg über die Themenbereiche informieren können. Da die Suchbegriffe die Themenbereiche unterschiedlich gut abdecken ist der direkte Vergleich der Themen untereinander nur begrenzt aussagekräftig.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

a) Abbildung 2: Veröffentlichte Printartikel (2001–2020)

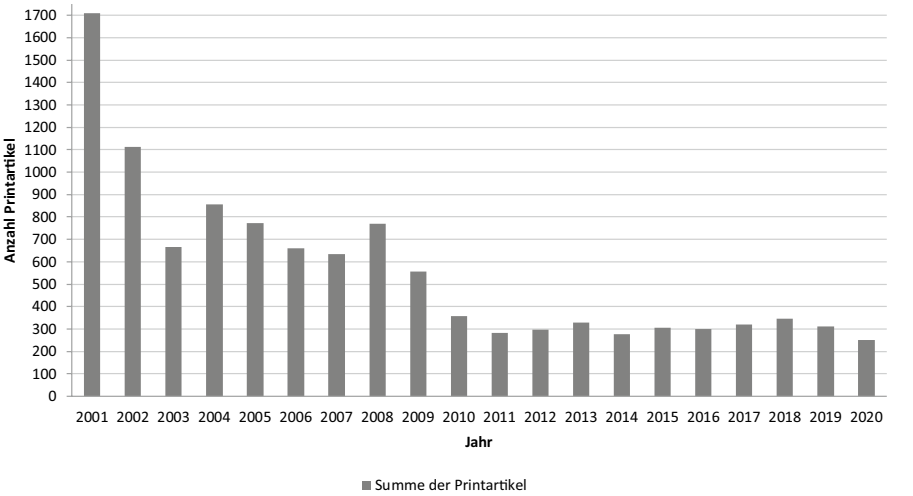


Quelle: Siehe Indikatorenblatt 5B-01.

	Epigen*	Gendiag-nost*	Stamm-zell*	Genthe-rap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Orga-noid*	pro Jahr
2001	19	27	1291	142	160	69	0	1708
2002	14	7	845	83	90	75	0	1114
2003	18	7	438	51	106	47	0	667
2004	72	32	466	39	189	57	0	855
2005	53	36	478	28	123	55	0	773
2006	41	6	396	50	112	54	0	659
2007	30	23	389	27	106	60	0	635
2008	23	54	512	27	99	55	0	770
2009	25	34	226	20	190	61	0	556
2010	25	18	150	18	81	65	0	357
2011	21	17	125	8	60	53	0	284
2012	20	29	114	16	60	59	0	298
2013	23	17	152	15	60	57	4	328
2014	22	5	122	14	86	28	0	277
2015	24	4	105	35	61	71	5	305
2016	29	8	108	39	57	58	1	300
2017	33	8	125	51	42	56	5	320
2018	33	9	121	61	47	57	17	345
2019	26	20	109	75	22	50	10	312
2020	22	12	73	42	28	64	10	251
Summe	**573**	**373**	**6345**	**841**	**1779**	**1151**	**42**	**11104**

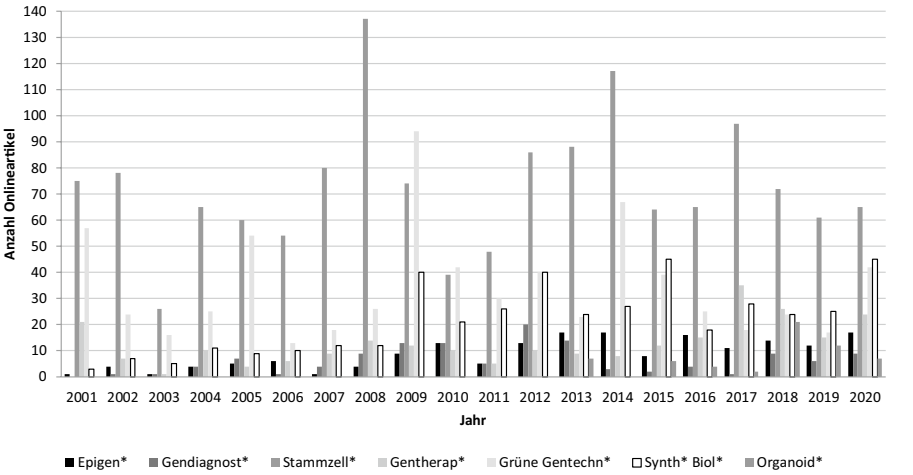
https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

b) Abbildung 3: Summe der veröffentlichten Printartikel (2001–2020)



Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-01.

c) Abbildung 4: Veröffentlichte Onlineartikel (2001–2020)

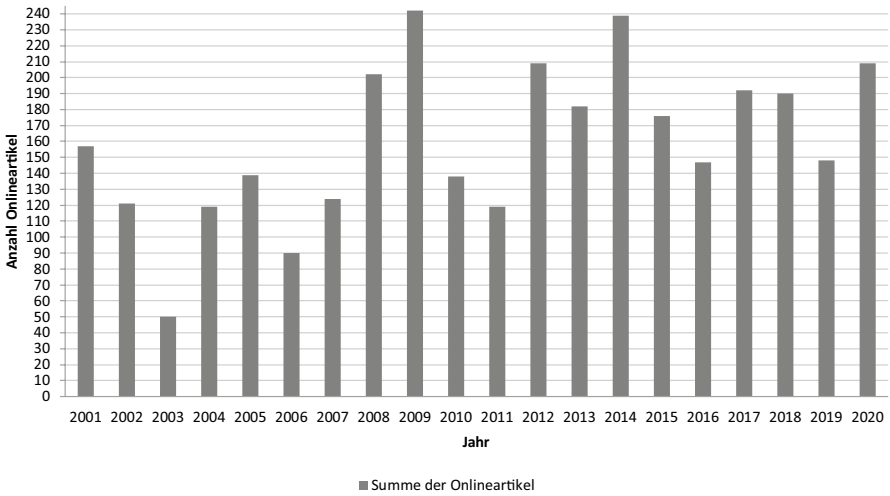


Quelle: Siehe Indikatorenblatt 5B-01.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

	Epigen*	Gendiag-nost*	Stamm-zell*	Genthe-rap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Orga-noid*	pro Jahr
2001	1	0	75	21	57	3	0	157
2002	4	1	78	7	24	7	0	121
2003	1	1	26	1	16	5	0	50
2004	4	4	65	10	25	11	0	119
2005	5	7	60	4	54	9	0	139
2006	6	1	54	6	13	10	0	90
2007	1	4	80	9	18	12	0	124
2008	4	9	137	14	26	12	0	202
2009	9	13	74	12	94	40	0	242
2010	13	13	39	10	42	21	0	138
2011	5	5	48	5	30	26	0	119
2012	13	20	86	10	40	40	0	209
2013	17	14	88	9	23	24	7	182
2014	17	3	117	8	67	27	0	239
2015	8	2	64	12	39	45	6	176
2016	16	4	65	15	25	18	4	147
2017	11	1	97	35	18	28	2	192
2018	14	9	72	26	24	24	21	190
2019	12	6	61	15	17	25	12	148
2020	17	9	65	24	42	45	7	209
Summe	**178**	**126**	**1451**	**253**	**694**	**432**	**52**	**3186**

d) Abbildung 5: Summe der veröffentlichten Onlineartikel (2001–2020)



Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-01.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Laufende Nr.: 5B-02

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Öffentliche Wahrnehmung + Soziale Implikationen + Ethische Implikationen

INDIKATOR: NEUERSCHEINUNGEN ZU DEN THEMENFELDERN DER IAG

DATENQUELLE:

Online-Katalog der Deutschen Nationalbibliothek. Unter: https://portal.dnb.de
Zugriff: Januar 2021, Stand: 19.01.2021

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
Die Nationalbibliothek (DNB) ist eine bundesunmittelbare Anstalt des öffentlichen Rechts. Ihre Aufgabe ist die Archivierung und bibliografische Erfassung in Deutschland veröffentlichter Medienwerke (Monografien, Zeitungen, Zeitschriften, Loseblattwerke, Karten, Musikalien, Tonträger, elektrische Publikationen). Darüber hinaus werden auch im Ausland veröffentlichte deutschsprachige Medienwerke, im Ausland veröffentlichte Übersetzungen deutschsprachiger Medienwerke, fremdsprachige Medienwerke über Deutschland sowie Exilpublikationen deutschsprachiger Emigrant*innen zwischen 1933 und 1950 erfasst. Seit 2006 werden zusätzlich Online-Publikationen systematisch berücksichtigt. Der Katalog der DNB erlaubt eine kostenlose Recherche innerhalb der umfassenden Bibliotheksbestände seit 1913. Nach Anbieterangaben werden eingegangene Publikationen mit einer Bearbeitungszeit von ca. einem Monat in den Katalog und in die Deutsche Nationalbibliografie eingetragen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter deutschsprachiger Titel wurden die Suchbegriffe „Epigen*", „Gendiagnost*", „Stammzell*", „Gentherap*", „Grüne Gentechn*", „Synth* Biol*" und „Organoid*" im Modus „Expertensuche" im gesamten Bestand des Katalogs der Deutschen Nationalbiblolthek ab 2001 (Beginn des Gentechnologieberichts) gesucht. Da es sich um eine Suche nach einem speziellen Begriff handelt, wurde eine über die Titelfelder hinausgehende Suchfunktion (Index=woe) verwendet. Im Bestand vermerkte Hochschulschriften wurden explizit ausgenommen, da sie für die/den interessierte*n Lai*in schwer zugänglich sind. Generell ausgeschlossen wurden Periodika sowie Normdaten für einzelne Personen, Organisationen, Veranstaltungen, Geografika, Sachbegriffe und Werktitel, die im Katalog der DNB geführt werden. Doppelnennungen (Physische und Online-Publikation) wurden händisch aussortiert. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Anzahl an Neuerscheinungen (2001–2020)
b) Summe der Neuerscheinungen (2001–2020)

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

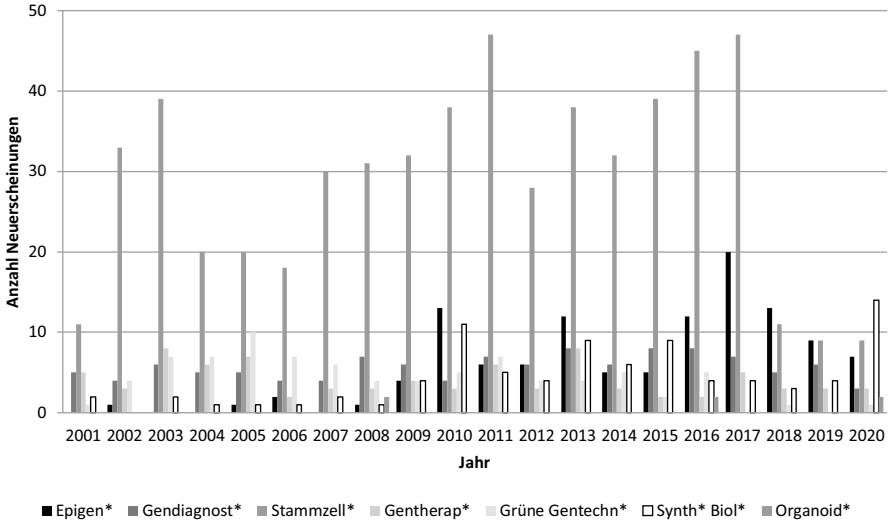
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die publizistische Dichte für die verschiedenen Themenbereiche. Er zählt diejenigen Materialien, die auch der interessierten Öffentlichkeit frei zur Verfügung stehen. Über die (etwa in Fachjournalen geführte) wissenschaftsinterne Aushandlung liefert er keine Aussage. Da die Suchbegriffe die Themenbereiche unterschiedlich gut abdecken, ist der direkte Vergleich der Themen untereinander nur begrenzt aussagekräftig.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

a) Abbildung 6: Anzahl an Neuerscheinungen (2001–2020)



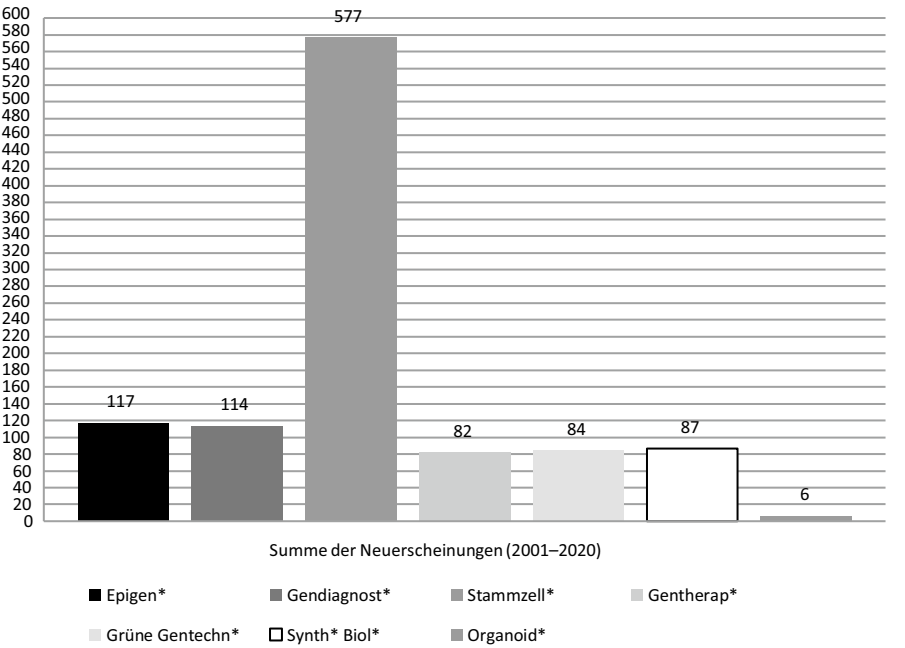
Erfassung der im DNB-Katalog verzeichneten Titel bis zum Stichtag am 19.01.2021. Erweiterter Recherchemodus; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.
Quelle: Siehe Indikatorenblatt 5B-02.

	Epigen*	Gendiag-nost*	Stamm-zell*	Genthe-rap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Orga-noid*
2001	0	5	11	5	1	2	0
2002	1	4	33	3	4	0	0
2003	0	6	39	8	7	2	0
2004	0	5	20	6	7	1	0
2005	1	5	20	7	10	1	0
2006	2	4	18	2	7	1	0
2007	0	4	30	3	6	2	0
2008	1	7	31	3	4	1	2
2009	4	6	32	4	4	4	0
2010	13	4	38	3	5	11	0
2011	6	7	47	6	7	5	0
2012	6	6	28	3	4	4	0
2013	12	8	38	8	4	9	0
2014	5	6	32	3	5	6	0

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

	Epigen*	Gendiag-nost*	Stamm-zell*	Genthe-rap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Orga-noid*
2015	5	8	39	2	2	9	0
2016	12	8	45	2	5	4	2
2017	20	7	47	5	0	4	0
2018	13	5	11	3	1	3	0
2019	9	6	9	3	0	4	0
2020	7	3	9	3	1	14	2
Summe	**117**	**114**	**577**	**82**	**84**	**87**	**6**

b) Abbildung 7: Summe der Neuerscheinungen (2001–2020)



Erfassung der im DNB-Katalog verzeichneten Titel bis zum Stichtag am 19.01.2021. Erweiterter Recherchemodus; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.
Quelle: Siehe Indikatorenblatt 5B-02.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Laufende Nr.: 5B-03

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung + Soziale Implikationen + Gesundheitliche Risiken + Ethische Implikationen

INDIKATOR: ONLINE-SUCHANFRAGEN ZU DEN THEMENFELDERN DER IAG

DATENQUELLE:

Google Trends. Unter: https://www.google.com/trends/
Zugriff: Januar 2021, Stand: 13.01.2021

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
Kostenloses Online-Analyse-Tool der Firma Google, das einen prozentualen Anteil der Sucheingaben in die Google Websuche analysiert. Der verwendete Analysealgorithmus und absolute Zahlen zu den Suchanfragen sind nicht öffentlich zugänglich. Daten ab 2004 sind einsehbar und spiegeln die Nachfrage eines bestimmten Suchbegriffs in Relation zum gesamten Suchaufkommen in Google innerhalb einer ausgewählten Zeitspanne. Die Werte werden normiert von 0 bis 100 dargestellt, wobei 100 den Datenpunkt mit der höchsten relativen Nachfrage innerhalb der ausgewählten Zeitspanne kennzeichnet. Regionale Unterschiede im gesamten Suchaufkommen werden ebenfalls normalisiert, um Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Ländern zu ermöglichen. Nicht für alle Suchbegriffe liegen ausreichend Daten vor („Suchvolumen ist zu gering" = 0). Vorhandene Daten können bei Anmeldung mit einem Google-Konto als CSV-Datei exportiert werden. Es besteht die Möglichkeit, Suchergebnisse nach Regionen (Länder, Städte) und festgelegten Sachkategorien zu filtern. Zudem können mehrere Stichworte gleichzeitig abgefragt werden.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurden die Stichwörter „Grüne Gentechnologie", „Gentherapie", „Stammzellforschung", „Epigenetik", „Gendiagnostik", „Synthetische Biologie" und „Organoide" verwendet (Trunkierungen wie epigen* sind nicht möglich). Es wurden die Daten für Deutschland im Zeitraum Januar 2004 bis Dezember 2020 gesucht; alle Kategorien wurden einbezogen. Die Angaben für die einzelnen Monate wurden händisch übernommen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

Relative Nachfrage nach den Stichwörtern in der Google Websuche Deutschland (2004–2020, 01.04.2004–31.12.2020) (Google Trends):
a) Epigenetik
b) Gendiagnostik
c) Stammzellforschung
d) Gentherapie
e) Grüne Gentechnologie
f) Synthetische Biologie
g) Organoide

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

Monatlich.

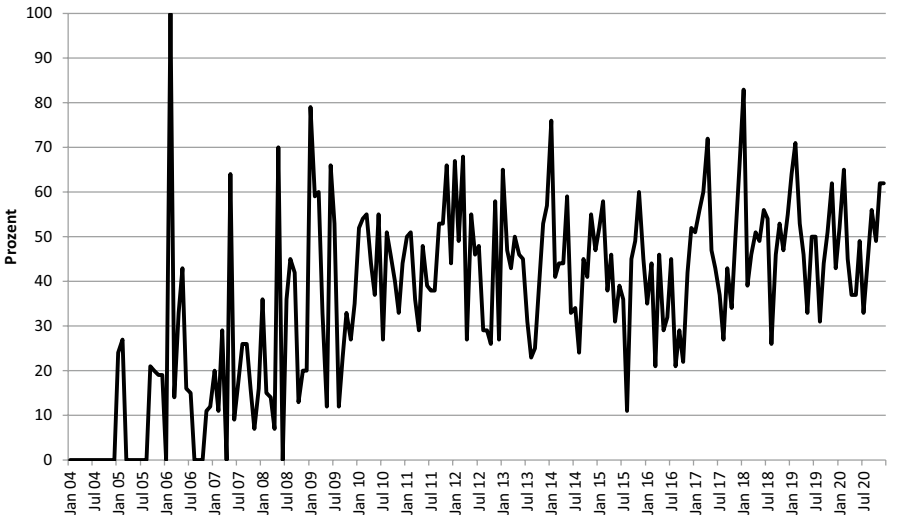
AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Die Mehrheit der Bevölkerung in Deutschland nutzt mittlerweile das Internet fast täglich für private Zwecke (88 % in 2018, https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-kultur-medien-freizeit.pdf?__blob=publicationFile [28.10.2020]): u. a. für die Suche nach Informationen und zur Aneignung von Wissen. Zentral ist hierbei das Auffinden der Daten; eine erste Anlaufstelle sind meist Internet-Suchmaschinen. In Deutschland wird überwiegend Google genutzt (https://de.statista.com/statistik/daten/studie/301012/umfrage/marktanteile-der-suchmaschinen-und-marktanteile-mobile-suche/ [28.10.2020]). Online-Suchanfragen werden daher als Indikator für das öffentliche Interesse für bestimmte Themen gewertet. Suchmaschinen-Daten werden entsprechend bereits wirtschaftlich und wissenschaftlich genutzt, z. B. für Marketingzwecke oder für epidemiologische Fragestellungen. Die in Google Trends abgebildete

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

relative Nachfrage nach den Stichwörtern in der Google Websuche dokumentiert das öffentliche Interesse an den Themen über die Jahre. Es ist dabei zu beachten, dass der Analysealgorithmus von Google Trends und etwaige Weiterentwicklungen nicht einsehbar sind. Auch sind keine absoluten Zahlen erhältlich. Ein Aufwärtstrend des relativen Suchvolumens bedeutet daher nicht unbedingt eine quantitative Zunahme der Suchanfragen zum jeweiligen Stichwort. Auch beruhen die Trend-Berechnungen nur auf Stichproben, was bei wenig nachgefragten Stichworten problematisch ist. Die mögliche Mehrdeutigkeit von Suchbegriffen ist ebenfalls zu berücksichtigen. Die hier verwendeten Stichwörter und der Filter auf Deutschland stellen allerdings einen eindeutigen Themenbezug sicher. Aus den Daten ist nicht direkt ersichtlich, aus welchem Anlass oder über welchen Aspekt des Themengebiets konkret Informationen gesucht wurden.

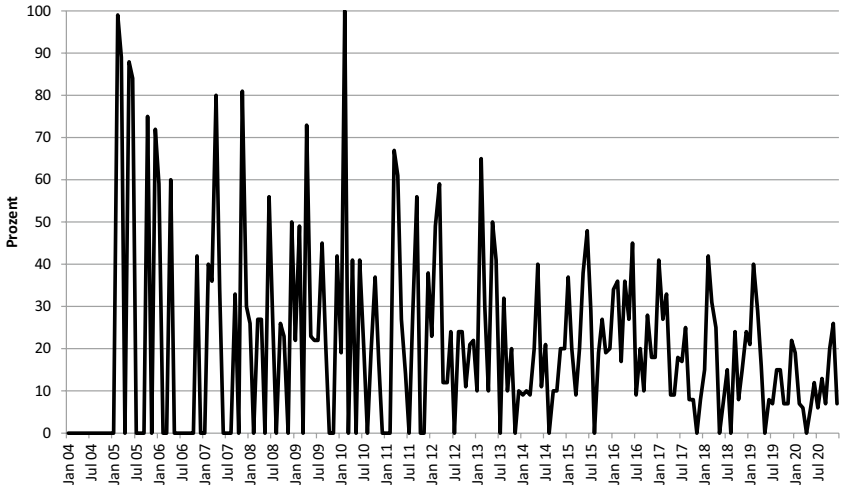
a) Abbildung 8: Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Epigenetik" in Google (2004–2020) (Google Trends)



Recherche am 13.01.2021.
Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-03.

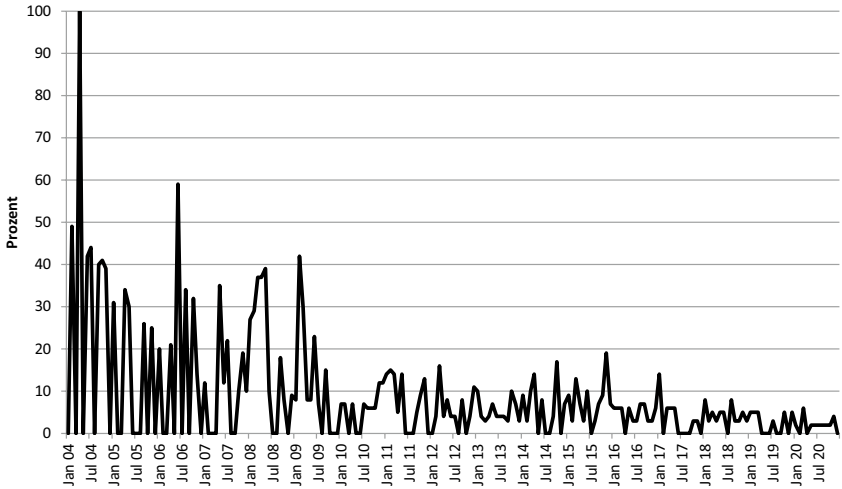
https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

b) Abbildung 9: Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Gendiagnostik" in Google (2004–2020) (Google Trends)



Recherche am 13.01.2021.
Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-03.

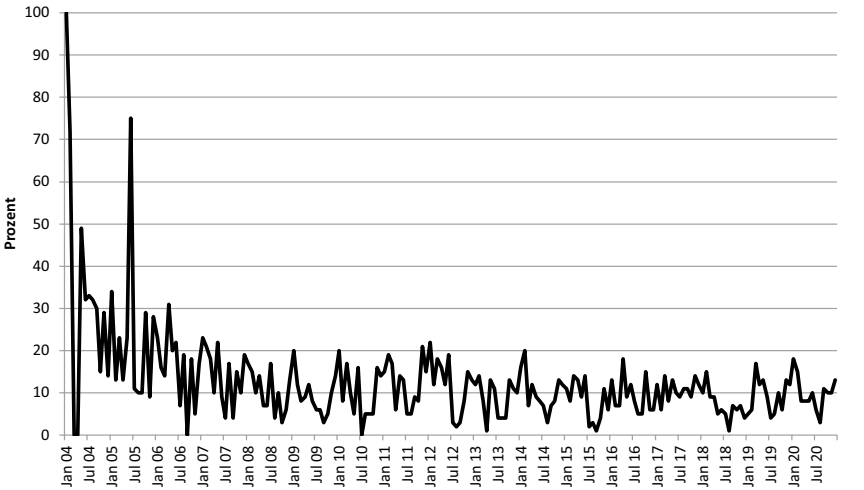
c) Abbildung 10: Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Stammzellforschung" in Google (2004–2020) (Google Trends)



Recherche am 13.01.2021.
Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-03.

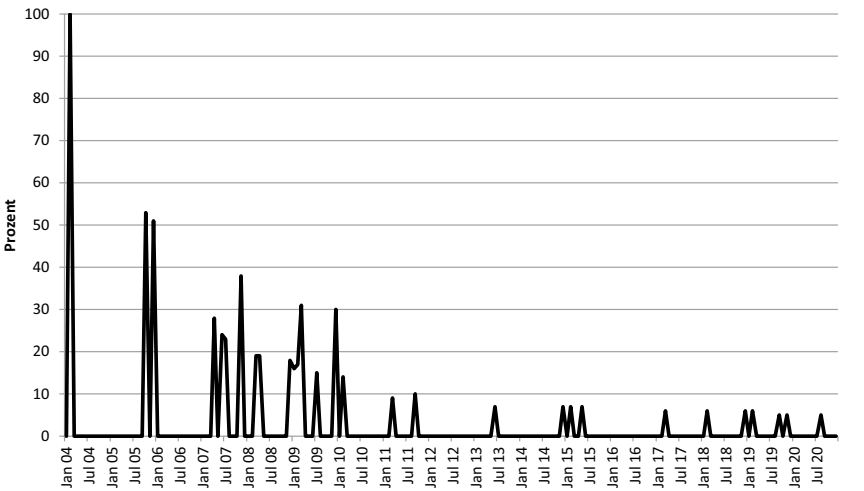
https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

d) Abbildung 11: Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Gentherapie" in Google (2004–2020) (Google Trends)



Recherche am 13.01.2021.
Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-03.

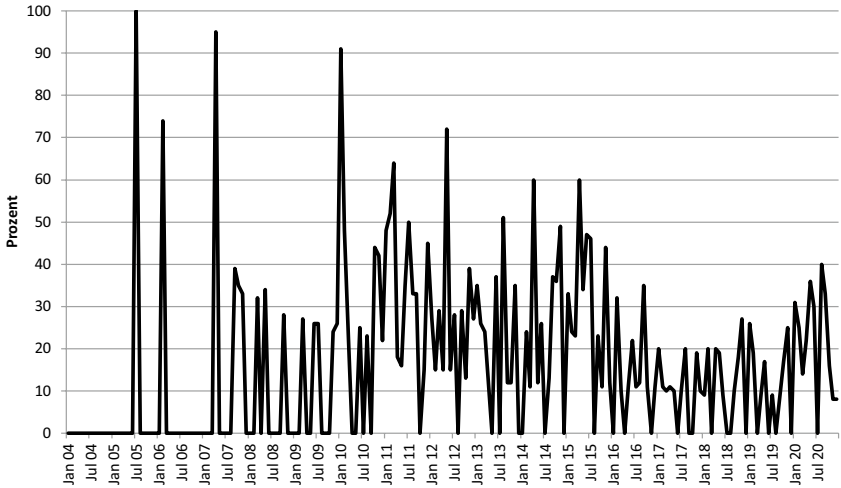
e) Abbildung 12: Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Grüne Gentechnologie" in Google (2004–2020) (Google Trends)



Recherche am 13.01.2021.
Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-03.

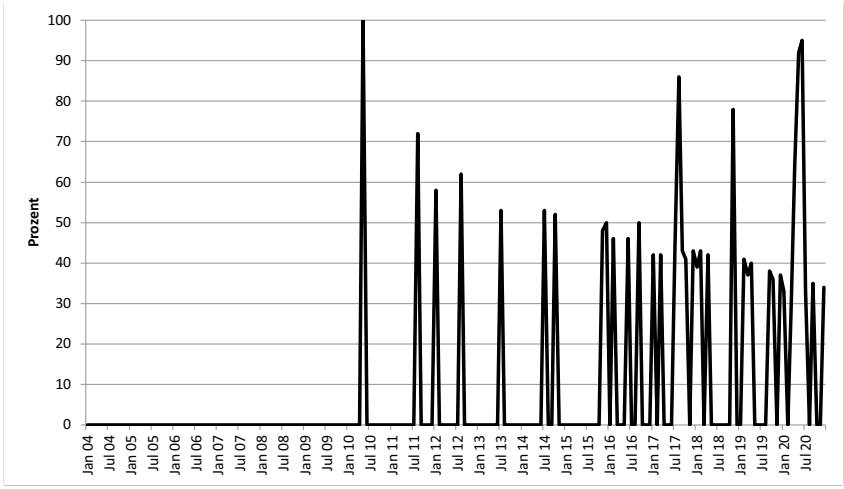
https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

f) Abbildung 13: Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Synthetische Biologie" (2004–2020) (Google Trends)



Recherche am 13.01.2021.
Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-03.

g) Abbildung 14: Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Organoide" (2004–2020) (Google Trends)



Recherche am 13.01.2021.
Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-03.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Laufende Nr.: 5B-04
Problemfeld: Realisierung Forschungsziele + Forschungsstandort Deutschland

INDIKATOR: ANZAHL INTERNATIONALER FACHARTIKEL ZU DEN THEMENFELDERN DER IAG

DATENQUELLE:

Scopus – Zitationsdatenbank. Unter: https://www.scopus.com/home.uri
Zugriff: Januar 2021, Stand: 11.01.2021

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Kostenpflichtige Datenbank.
Zugang über öffentliche Bibliotheken und andere Einrichtungen möglich, die eine Lizenz erworben haben.
Scopus ist die größte Datenbank für peer-reviewed Literatur. Dazu zählen überwiegend wissenschaftliche Journale, aber auch Bücher und Konferenzbeiträge. Sie umfasst mehr als 69 Millionen Einträge aus verschiedenen Disziplinen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurden einschlägige Stichworte (= Epigen*, Genetic diagnos*, Stem cell*, Gene* therap*, Agr* biotechn*, Synth* biolog*, Organoid*) mit einer Trunkierung verwendet. Analog zu ähnlichen Indikatoren, die Publikationsaufkommen erfassen, wurde ausschließlich nach englischsprachigen Fachartikeln gesucht. Hierbei ausgeschlossen wurde die Suche in den Kategorien „Earth and Planetary Sciences" und „Energy". Zusätzlich wurden noch die Autor*innenschaften aus Deutschland identifiziert. Die Daten sind hier ab 2001, dem Jahr in dem der Gentechnologiebericht seine Arbeit aufgenommen hat, dargestellt.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Internationale Fachpublikationen (2001–2020)
b) Summe der internationalen Fachpublikationen (2001–2020)
c) Internationale Fachpublikationen mit deutscher Autor*innenschaft (2001–2020)
d) Summe der internationalen Fachpublikationen mit deutscher Autor*innenschaft (2001–2020)

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

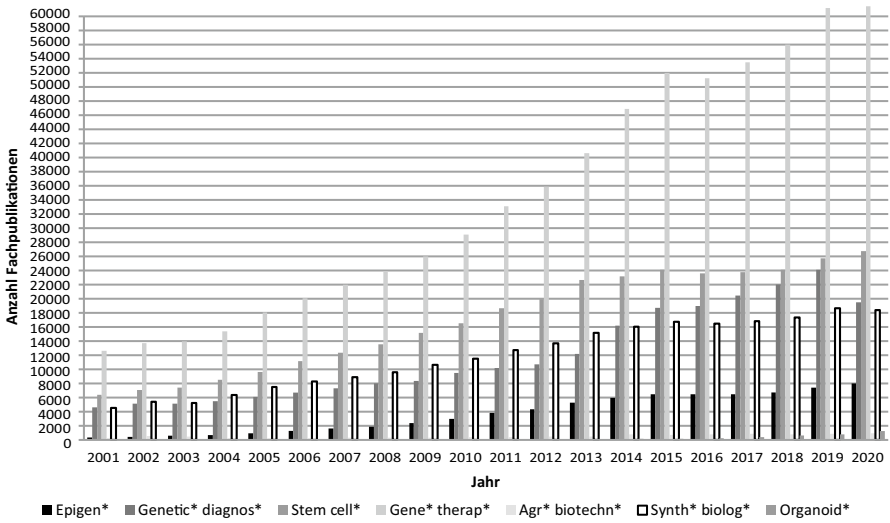
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator spiegelt die weltweiten Forschungsaktivitäten zu unterschiedlichen Themenbereichen wider. Anhand des Umfangs der veröffentlichten Publikationen kann beobachtet werden, wie intensiv ein Themenbereich über die Jahre beforscht wird und welche Länder jeweils eine Vorrangstellung im „internationalen Forschungswettlauf" einnehmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass trotz des großen Umfangs der Datenbank keine vollständige Erfassung der Zitationen erwartet werden kann: Relevante Veröffentlichungen sind unter Umständen von vornherein nicht in der Datenbank enthalten oder nicht unter den verwendeten Schlagworten zu finden. Ebenfalls muss beachtet werden, dass eine Veröffentlichung eine gleichwertige Kollaboration von Autor*innen mehrerer Länder darstellen kann, wobei die Scopus-Datenbank hier die Landeszugehörigkeit aller Autor*innen standardmäßig erfasst, nicht jedoch, in welcher Reihenfolge die Autor*innen stehen und ob es sich um eine Erstautor*innenschaft handelt.
Die Darstellung für 2020 ist möglicherweise unvollständig, da eventuell noch nicht alle Veröffentlichungen in der Datenbank aufgenommen sind.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

a) Abbildung 15: Internationale Fachpublikationen (2001–2020)

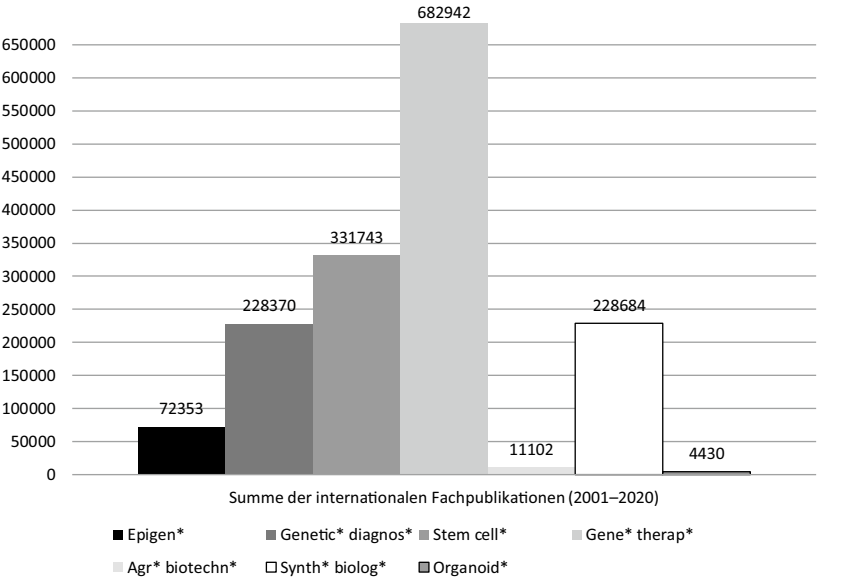


Quelle: Siehe Indikatorenblatt 5B-04.

International	Epigen*	Gendiagnost*	Stammzell*	Gentherap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Organoid*
2001	359	4401	6215	12541	256	4343	30
2002	440	4913	6915	13604	562	5112	24
2003	574	4894	7251	13891	496	5013	36
2004	710	5216	8281	15265	215	6104	31
2005	956	5789	9395	17950	250	7183	33
2006	1218	6408	10889	19944	273	7913	36
2007	1558	6961	12017	21842	306	8435	36
2008	1830	7627	13178	23773	330	9152	48
2009	2313	7975	14758	25796	370	10144	37
2010	2938	9077	16138	28876	408	10926	30
2011	3734	9712	18218	32866	455	12091	52
2012	4260	10242	19466	35638	508	13017	66
2013	5179	11587	22087	40315	516	14464	99
2014	5833	15473	52617	46544	850	15268	133
2015	6277	17834	23538	51619	787	15967	191
2016	6283	18114	23018	50883	860	15657	265
2017	6353	19502	23150	53128	901	16053	460
2018	6550	21028	23506	55602	816	16559	649
2019	7192	23027	25045	60777	912	17763	857
2020	7797	18590	26061	62086	1031	17510	1317
Summe	**72353**	**228370**	**331743**	**682942**	**11102**	**228684**	**4430**

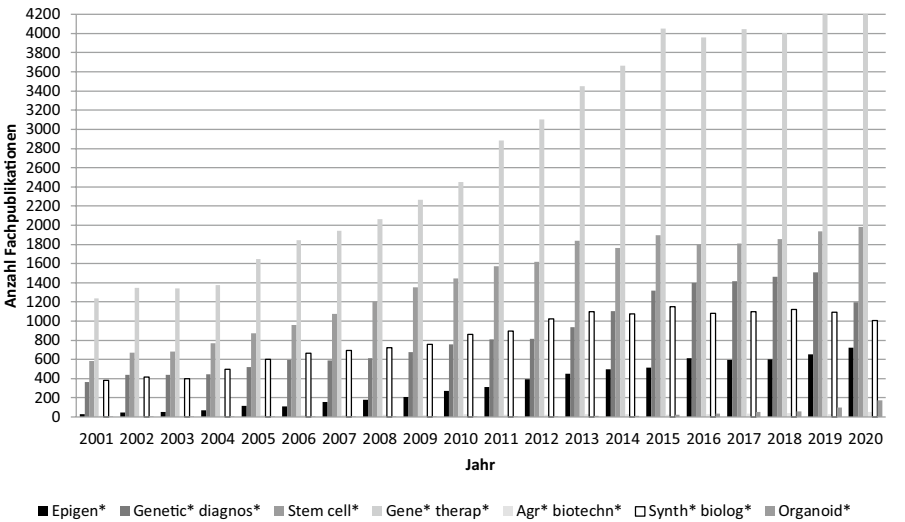
https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

b) Abbildung 16: Summe der internationalen Fachpublikationen (2001–2020)



Quelle: Siehe Indikatorenblatt 5B-04.

c) Abbildung 17: Internationale Fachpublikationen mit deutscher Autor*innenschaft (2001–2020)

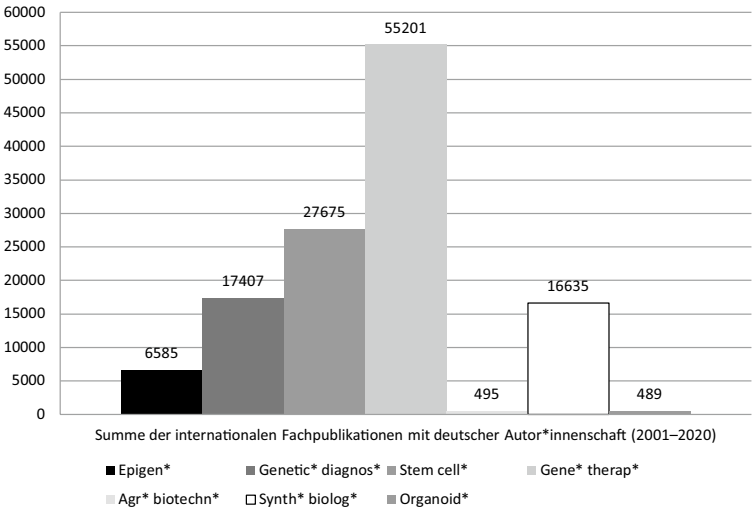


Quelle: Siehe Indikatorenblatt 5B-04.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Deutsch	Epigen*	Gendiag-nost*	Stamm-zell*	Genthe-rap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Orga-noid*
2001	29	363	582	1236	12	381	1
2002	45	439	668	1346	12	415	6
2003	50	441	682	1339	13	398	3
2004	50	441	682	1339	13	398	3
2005	115	522	873	1647	17	600	2
2006	108	596	959	1842	16	667	1
2007	157	592	1075	1941	16	693	3
2008	178	611	1204	2063	23	722	3
2009	209	675	1351	2265	17	758	2
2010	273	758	1447	2451	28	864	3
2011	311	812	1573	2882	26	895	3
2012	395	813	1621	3104	26	1023	1
2013	449	934	1837	3449	30	1101	10
2014	498	1104	1760	3666	30	1071	11
2015	514	1315	1896	4051	23	1148	26
2016	613	1400	1795	3960	31	1081	34
2017	593	1414	1807	4046	37	1101	53
2018	600	1464	1855	4006	40	1122	56
2019	654	1510	1936	4223	31	1092	96
2020	723	1198	1984	4311	53	1005	172
Summe	**6585**	**17407**	**27675**	**55201**	**495**	**16635**	**489**

d) Abbildung 18: Summe der internationalen Fachpublikationen mit deutscher Autor*innenschaft (2001–2020)



Quelle: Siehe Indikatorenblatt 5B-04.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Laufende Nr.: 5B-05
Problemfeld: Realisierung Forschungsziele + Forschungsstandort Deutschland

INDIKATOR: FÖRDERUNG DURCH DEN BUND ZU DEN THEMENDFELDERN DER IAG

DATENQUELLE:

Datenbank Förderkatalog des Bundes. Unter: http://foerderportal.bund.de/foekat/
Zugriff: Januar 2021; Stand: 13.01.2021

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
In der Datenbank Förderkatalog des Bundes werden der Öffentlichkeit Informationen zu abgeschlossenen und laufenden Vorhaben der Projektförderung durch den Bund bereitgestellt. Der Datenbestand insgesamt umfasst mehr als 110.000 Förderungen. Die Datenbank enthält Vorhaben folgender Bundesministerien: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit, Bundesministerium für Wirtschaft und Energie, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Verkehr und digitale Infrastruktur, Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Die Daten stammen aus einer Datenbank-Recherche beim Förderkatalog des Bundes. In die Suchmasken der Vorhabensuche wurden in mehreren Schritten in der Schnellsuche die Stichwörter: %Epigen%, %genet% %Diagnostik%, %Stammzell%, %Gentherap%, %grüne% %Gentechn%, %synthet% %Biol% und %Organoid% eingegeben. Suche anwenden auf: alle Vorhaben.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Fördersummen durch den Bund (2001–2022)
b) Gesamtfördersumme durch den Bund (2001–2022)

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

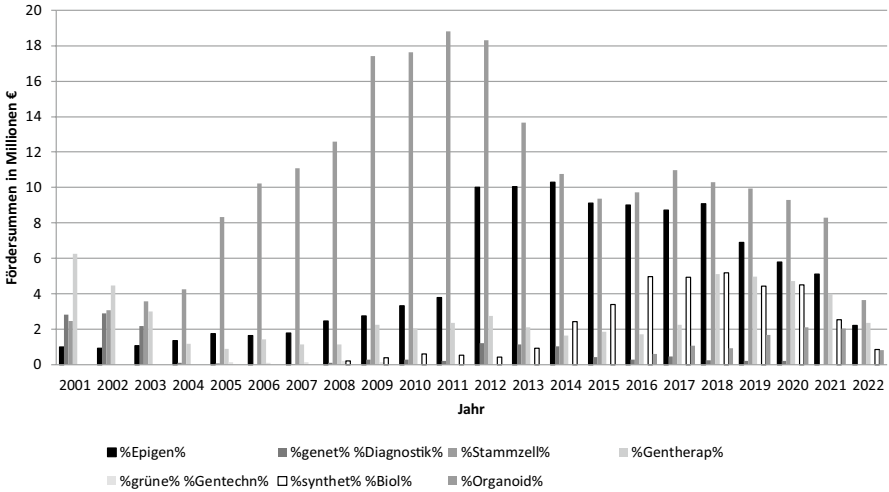
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator gibt Auskunft über die Höhe der Förderungen in den verschiedenen Bereichen der Gentechnologie durch den Bund. Die Datenbank Förderkatalog garantiert nach eigenen Angaben keine 100%ige Abdeckung aller in den genannten Ministerien bewilligten Zuwendungsfällen, da jedes Ressort eigenverantwortlich entscheidet, welche Zuwendungsbereiche in den Förderkatalog gestellt werden. Die Darstellung ab 2021 ist unvollständig, da ab diesem Jahr noch Förderungen hinzu kommen können, die noch nicht in der Datenbank stehen. Die ab 2021 gelisteten Dateneinträge ergeben sich aus längeren Laufzeiten von Projekten, die bis 2020 im Förderkatalog eingetragen wurden. Es wurden auch Förderungen anteilig berücksichtigt, die vor 2001 begannen oder nach 2022 enden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

a) Abbildung 19: Fördersummen durch den Bund (2001–2022)



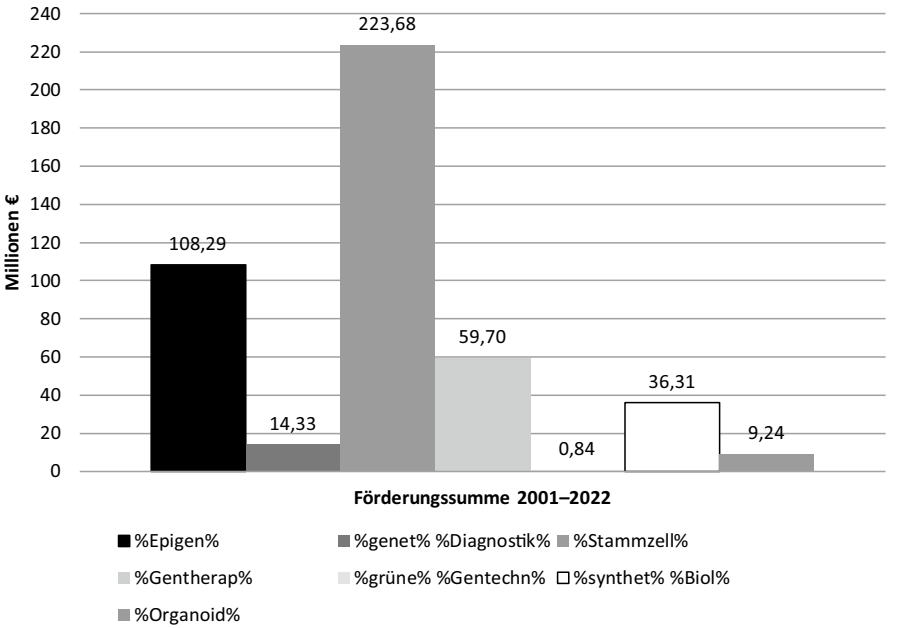
Die Daten ab 2021 sind unvollständig.
Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-05.

	Epigen*	Gendiag-nost*	Stamm-zell*	Genthe-rap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Orga-noid*
2001	992298	2841754	2458572	6265421	0	0	0
2002	936099	2898837	3085330	4465809	0	0	0
2003	1066309	2193495	3582297	3006867	0	0	0
2004	1373270	109370	4245500	1177521	0	0	0
2005	1769742	66036	8335884	882182	148287	0	0
2006	1639532	0	10230524	1438213	107898	0	0
2007	1804774	44235	11082940	1158483	159505	0	0
2008	2485582	114235	12571002	1158483	214643	216284	0
2009	2764778	297522	17399876	2245703	134385	377247	0
2010	3325385	292531	17622914	2053200	39793	611654	0
2011	3801716	214140	18794926	2352537	39793	528388	0
2012	9996324	1230506	18319933	2765861	0	431106	0
2013	10060570	1132624	13675722	2094171	0	933377	0
2014	10304895	1028901	10752164	1648774	0	2442891	0
2015	9118296	416430	9359411	1870280	0	3380824	0
2016	9000160	290153	9721174	1726494	0	4956073	602732
2017	8743603	451353	10992844	2244819	0	4921885	1070270
2018	9077262	250567	10284388	5115641	0	5181564	923450
2019	6910854	229122	9955547	4954341	0	4424673	1680445
2020	5784558	229122	9290951	4704164	0	4496347	2094500

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

	Epigen*	Gendiag-nost*	Stamm-zell*	Genthe-rap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Orga-noid*
2021	5112027	0	8279804	3998842	0	2548206	2049500
2022	2231441	0	3646488	2376752	0	860161	821709
Summe	**108299475**	**14330933**	**223688191**	**59704558**	**844304**	**36310680**	**9242606**

b) Abbildung 20: Gesamtfördersumme durch den Bund (2001–2022)



Die Daten ab 2021 sind unvollständig.
Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-05.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Laufende Nr.: 5B-06

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung + Soziale Implikationen + Dialogverpflichtung der Forschung + Ethische Implikationen

INDIKATOR: ÖFFENTLICHE VERANSTALTUNGEN ZU DEN THEMENFELDERN DER IAG

DATENQUELLE:

Informationsdienst Wissenschaft e. V. Unter: www.idw-online.de
Zugriff: Januar 2021; Stand: 11.01.2021

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
Der Informationsdienst Wissenschaft e. V. (idw) betreibt ein öffentlich zugängliches Internetportal für Pressemitteilungen und Veranstaltungsankündigungen von mehreren Hundert angeschlossenen wissenschaftlichen Einrichtungen, Vereinen und Unternehmen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurden im idw-Archiv Veranstaltungen zu den Suchbegriffen „Epigen*", „Gendiagnost*", „Stammzell*", „Gentherap*", „Grüne Gentechn*", „Synth* Biol*" und „Organoid*" recherchiert, die zwischen 2001 und 2020 stattgefunden haben. Die Trefferliste wurde anschließend für thematisch einschlägige Veranstaltungen händisch gefiltert, die sich gezielt an die Öffentlichkeit im Sinne interessierter Bürger*innen, der Politik, Entscheidungsträger*innen sowie an die Presse richteten. Geschlossene Fachtagungen oder englischsprachige Veranstaltungen wurden nicht aufgenommen. Mehrfache Ankündigungen einer Veranstaltung wurden zusammengefasst.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Anzahl an öffentlichen Veranstaltungen (2001–2020)
b) Summe der öffentlichen Veranstaltungen (2001–2020)

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

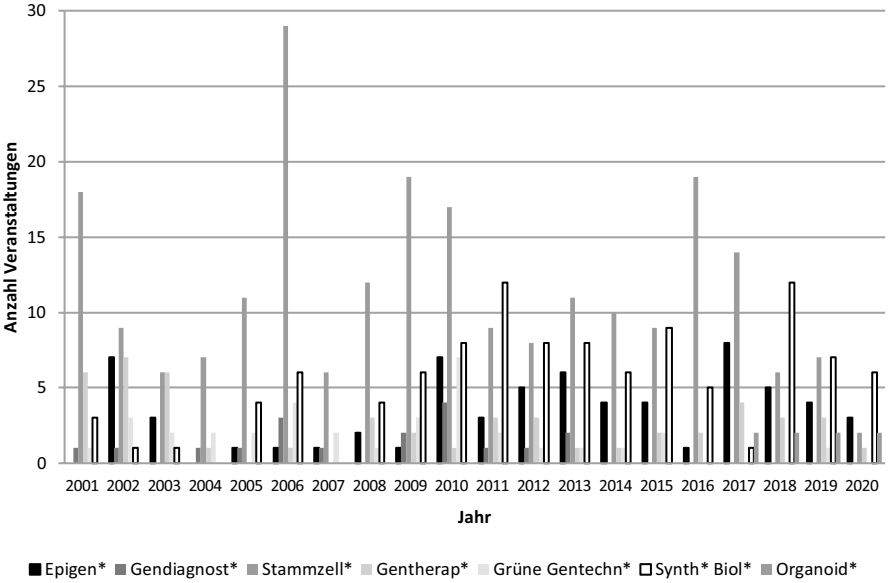
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Öffentliche Veranstaltungen können als Indiz für die Kommunikationsbereitschaft der Forschungsgemeinschaft gesehen werden. Fachergebnisse der Öffentlichkeit allgemeinverständlich vorzustellen und mit ihr über die gesellschaftlichen Implikationen einer Gentechnologie zu diskutieren, stellt ein wichtiges Mittel der Wissenschaftskommunikation innerhalb der Gesellschaft dar. Neben der Wissenschaft werden weitere Interessengruppen aus Politik, Wirtschaft und Zivilgesellschaft sichtbar, die in einem Bereich der Gentechnologien den Dialog mit der Öffentlichkeit suchen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

a) Abbildung 21: Anzahl an öffentlichen Veranstaltungen (2001–2020)



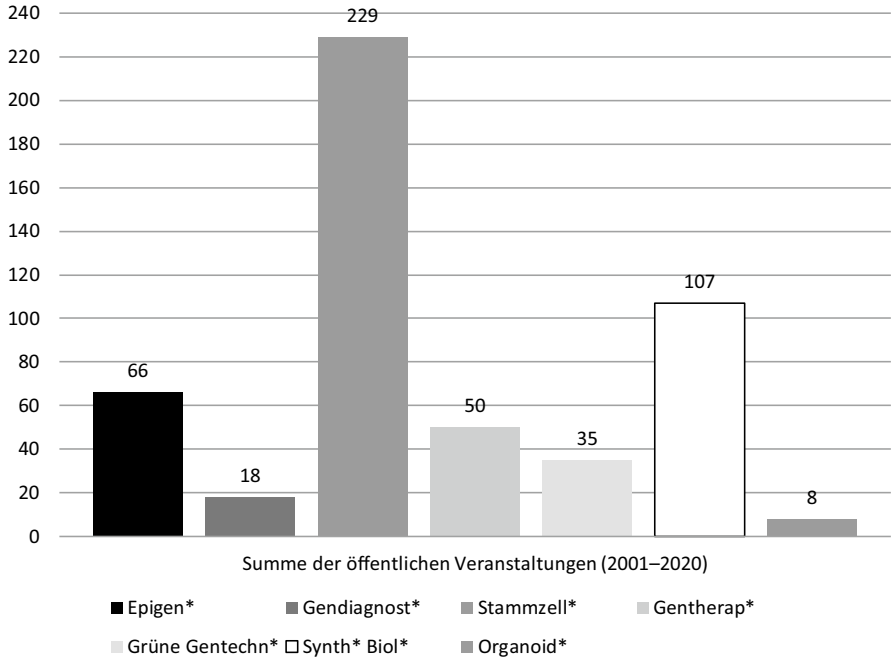
Quelle: Siehe Indikatorenblatt 5B-06.

	Epigen*	Gendiag-nost*	Stamm-zell*	Genthe-rap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Orga-noid*
2001	0	1	18	6	1	3	0
2002	7	1	9	7	3	1	0
2003	3	0	6	6	2	1	0
2004	0	1	7	1	2	0	0
2005	1	1	11	0	2	4	0
2006	1	3	29	1	4	6	0
2007	1	1	6	0	2	0	0
2008	2	0	12	3	1	4	0
2009	1	2	19	2	3	6	0
2010	7	4	17	1	7	8	0
2011	3	1	9	3	2	12	0
2012	5	1	8	3	1	8	0
2013	6	2	11	1	1	8	0
2014	4	0	10	1	1	6	0
2015	4	0	9	2	2	9	0
2016	1	0	19	2	0	5	0

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

	Epigen*	Gendiag-nost*	Stamm-zell*	Genthe-rap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Orga-noid*
2017	8	0	14	4	0	1	2
2018	5	0	6	3	0	12	2
2019	4	0	7	3	1	7	2
2020	3	0	2	1	0	6	2
Summe	**66**	**18**	**229**	**50**	**35**	**107**	**8**

b) Abbildung 22: Summe der öffentlichen Veranstaltungen (2001–2020)



Quelle: Siehe Indikatorenblatt 5B-06.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Laufende Nr.: 5B-07
Problemfeld: Realisierung Forschungsziele + Forschungsstandort Deutschland

INDIKATOR: FÖRDERMASSNAHMEN DER DFG ZU DEN THEMENFELDERN DER IAG

DATENQUELLE:

GEPRIS – Geförderte Projekte Informationssystem. Unter: http://gepris.dfg.de
Zugriff: Januar 2021, Stand: 11.01.2021

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
GEPRIS ist eine Internetplattform, die über die Fördermaßnahmen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) informiert. Laut DFG sind hier Daten zu bewilligten Projekten aus allen DFG-Förderprogrammen seit dem 01.01.1999 aufgeführt. Die Datenbank wird fortlaufend aktualisiert. Der Zugang ist kostenlos. Es werden keine Fördersummen für einzelne Projekte in GEPRIS ausgewiesen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter DFG-geförderter Projekte wurden die Stichworte „Epigen*", „Gendiagnos*", „Stammzell*", „Gentherap*", „Grüne* Gentechn*", „Synth* Biol*" und „Organoid*" verwendet („Erweiterte Suche" in „Projekte", exkl. geförderter Teilprojekte, inkl. Projekte ohne Abschlussbericht). Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen. Es wurden alle abgeschlossenen und laufenden Projekte ab 2001 (Beginn der IAG *Gentechnologiebericht*) bis 2020 (abgeschlossenes Kalenderjahr) recherchiert. Ein direkter Vergleich zwischen den Themen ist nur bedingt möglich, da die Themen von den Suchbegriffen unterschiedlich gut abgedeckt werden. Insbesondere Projekte zur „Grünen Gentechnologie" lassen sich nur schlecht recherchieren. Abweichungen der Daten (im Vergleich zu früheren Erhebungen des Indikators) können aufgrund von Änderungen der Beschreibungstexte, späterem Einfügen von Daten oder Änderungen des Suchalgorithmus entstehen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Anzahl an DFG-geförderten Projekten (2001–2020)
b) Summe der DFG-geförderten Projekte (2001–2020)
c) Anzahl an pro Jahr beginnenden DFG-geförderten Projekten (2001–2020)
d) Summe der begonnenen DFG-Förderungen (2001–2020)

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

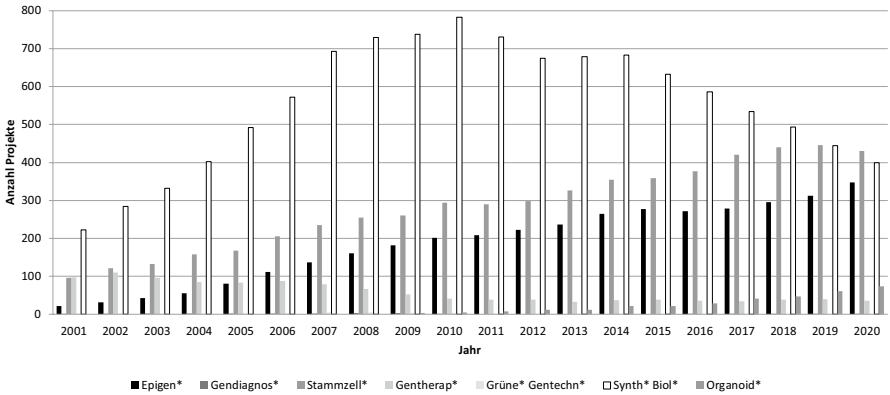
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) versteht sich als Selbstverwaltungsorgan der deutschen Forschung. Sie stellt eine wichtige Fördereinrichtung für die Wissenschaft in Deutschland dar – vor allem in Hinblick auf den stetig zunehmenden Stellenwert der Einwerbung von Drittmitteln an Hochschulen und außeruniversitären Forschungsinstituten. Das Ausmaß der DFG-Förderung erlaubt Rückschlüsse auf das wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial des Feldes. Für eine umfassende Beurteilung ist eine langfristige Beobachtung angezeigt. Zudem sind in diesem Zusammenhang weitere Quellen der Finanzierung zu berücksichtigen. Die Summe der begonnenen Förderungen gibt Aufschluss über die Anzahl durchgeführter Vorhaben, sagt jedoch nichts darüber aus, ob diese Vorhaben noch laufen oder bereits abgeschlossen sind.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

a) Abbildung 23: Anzahl an DFG-geförderten Projekten (2001–2020)

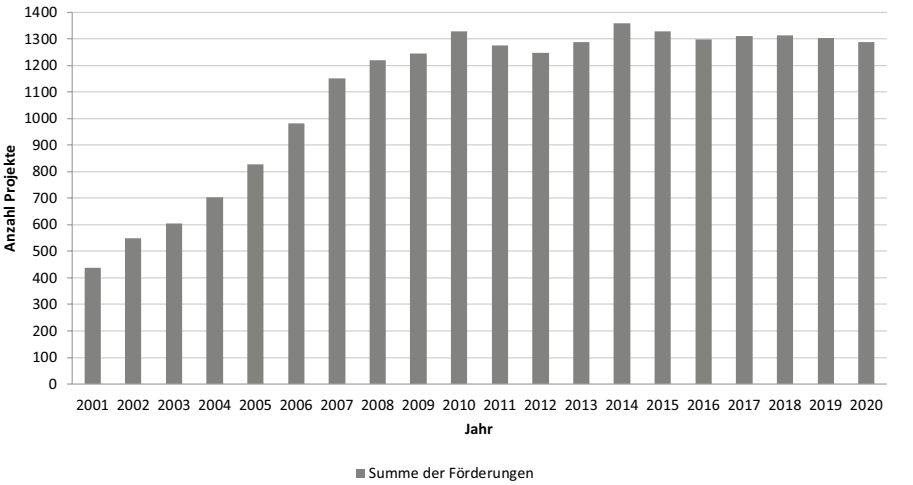


Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-07.

	Epigen*	Gendiag-nost*	Stamm-zell*	Genthe-rap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Orga-noid*	pro Jahr
2001	21	1	96	97	1	222	0	438
2002	31	1	122	110	1	284	0	549
2003	42	2	132	96	1	332	0	605
2004	55	2	158	85	2	402	0	704
2005	80	2	168	83	2	492	0	827
2006	111	2	206	87	3	572	0	981
2007	137	2	235	79	5	693	0	1151
2008	160	3	255	66	5	730	0	1219
2009	182	3	260	53	4	738	4	1244
2010	202	1	294	41	3	783	5	1329
2011	208	0	290	39	1	731	7	1276
2012	223	0	299	39	0	675	12	1248
2013	236	0	327	33	0	679	12	1287
2014	264	0	355	37	0	683	21	1360
2015	277	0	359	38	0	633	22	1329
2016	271	1	377	36	0	586	28	1299
2017	279	1	421	34	0	535	41	1311
2018	295	1	440	38	0	493	47	1314
2019	312	1	446	40	0	444	61	1304
2020	347	1	431	35	0	399	74	1287
Summe	**3733**	**24**	**5671**	**1166**	**28**	**11106**	**334**	**22062**

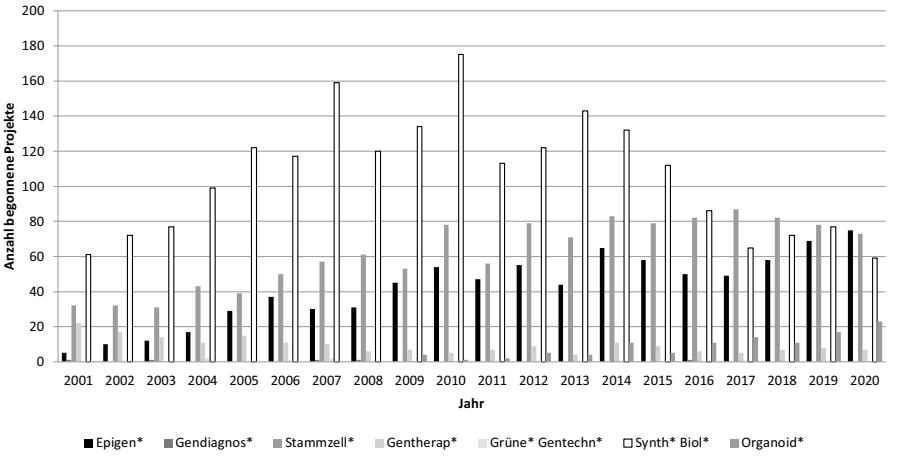
https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

b) Abbildung 24: Summe der DFG-geförderten Projekte (2001–2020)



Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-07.

c) Abbildung 25: Anzahl an pro Jahr beginnenden DFG-geförderten Projekten (2001–2020)

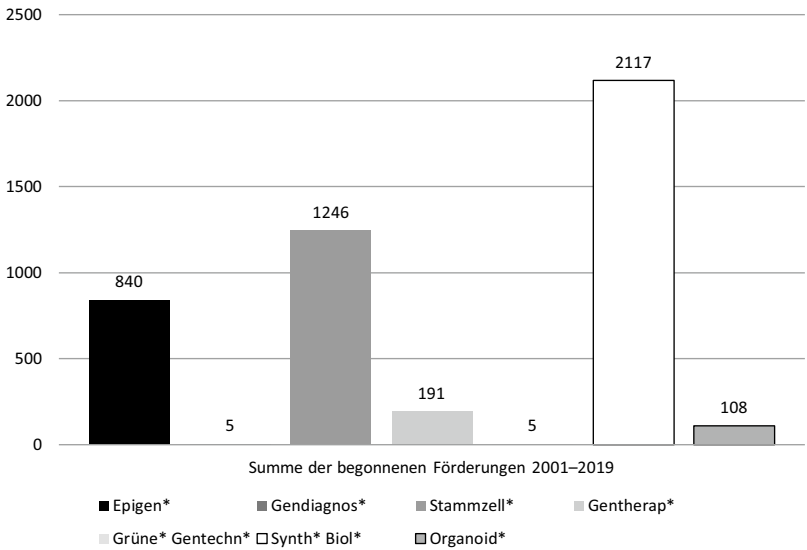


Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-07.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

	Epigen*	Gendiag-nost*	Stamm-zell*	Genthe-rap*	Grüne Gentechn*	Synth* Biol*	Orga-noid*
2001	5	1	32	22	0	61	0
2002	10	0	32	17	0	72	0
2003	12	1	31	14	0	77	0
2004	17	0	43	11	2	99	0
2005	29	0	39	15	0	122	0
2006	37	0	50	11	1	117	0
2007	30	1	57	10	2	159	0
2008	31	1	61	6	0	120	0
2009	45	0	53	7	0	134	4
2010	54	0	78	5	0	175	1
2011	47	0	56	7	0	113	2
2012	55	0	79	9	0	122	5
2013	44	0	71	4	0	143	4
2014	65	0	83	11	0	132	11
2015	58	0	79	9	0	112	5
2016	50	1	82	6	0	86	11
2017	49	0	87	5	0	65	14
2018	58	0	82	7	0	72	11
2019	69	0	78	8	0	77	17
2020	75	0	73	7	0	59	23
Summe	**840**	**5**	**1246**	**191**	**5**	**2117**	**108**

d) Abbildung 26: Summe der begonnenen DFG-Förderungen (2001–2020)



Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-07.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Laufende Nr.: 5B-08
Problemfeld: Realisierung Forschungsziele + Forschungsstandort Deutschland

INDIKATOR: EU-FÖRDERMASSNAHMEN MIT AUSGEWIESENER DEUTSCHER BETEILIGUNG ZU DEN THEMENFELDERN DER IAG

DATENQUELLE:

CORDIS – Forschungs- und Entwicklungsinformationsdienst der Gemeinschaft.
Unter: http://cordis.europa.eu/projects/home_de.html
Zugriff: Januar 2021, Stand: 13.01.2020

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich.
CORDIS ist eine Internetplattform, die über die Fördermaßnahmen der Europäischen Union (EU) im Bereich Forschung und Entwicklung informiert. Es ist die wichtigste Informationsquelle für EU-finanzierte Projekte seit 1990. Der Zugang ist kostenlos. Über CORDIS werden u. a. die aktuellen Rahmenprogramme für Forschung und technologische Entwicklung der EU umgesetzt.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche, relevanter EU-geförderter Projekte, wurden die Stichworte „Epigenetic", „Genetic Diagnosis", „Stem Cell", „Gene Therapy", „Agricultural Biotechnology", „Synthetic Biology" und „Organoid" in der CORDIS-Datenbank gesucht. An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Stichwortsuche im Vergleich zum vierten Gentechnologiebericht angepasst werden musste, da durch eine Aktualisierung der CORDIS-Datenbank keine flächendeckende Suche mit Tunkierungen mehr möglich ist. Weiterhin wurde eine erweiterte Abfrage der Stichworte durchgeführt. Es wurden nur Suchergebnisse berücksichtigt, die Deutschland als Land der Organisation (Koordinator bzw. Teilnehmer) ausweisen. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen. Die Suche wurde auf das 6. (2002–2007) und 7. (2007–2013) Forschungsrahmenprogramm der EU sowie auf deren Nachfolgerprogramm Horizon 2020 (2014–2020) beschränkt, die die gegenwärtige Laufzeit der IAG *Gentechnologiebericht* abdecken. Dabei ist zu beachten, dass Projekte möglicherweise anders verschlagwortet wurden und mit den verwendeten Suchbegriffen nicht auffindbar waren. Dies ist für die Themen Synthetische Biologie, Gendiagnostik und Grüne Gentechnologie besonders relevant. Abweichungen der Daten (im Vergleich zu früheren Erhebungen des Indikators) können aufgrund von Änderungen des Suchalgorithmus bzw. der Stichwortsuche entstehen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

a) Anzahl EU-geförderter Forschungsprojekte in FP6/FP7/Horizon 2020

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

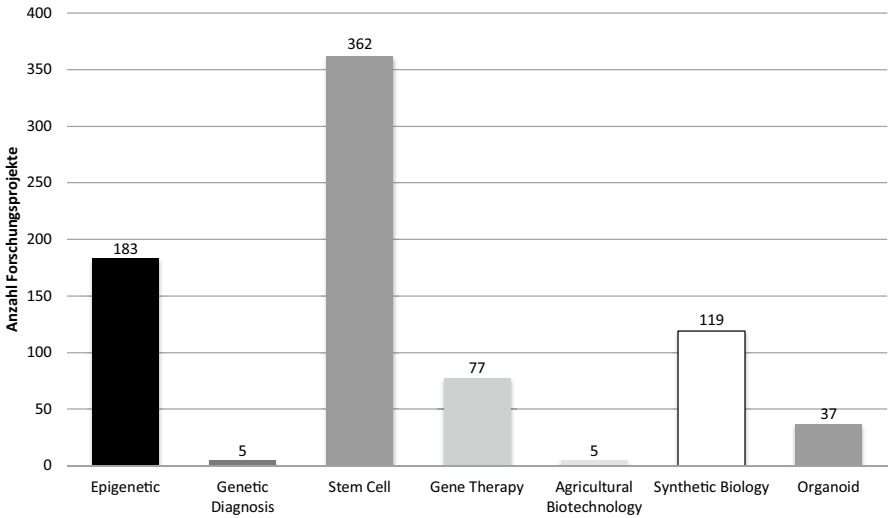
Jährlich.

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Die EU-Forschungsrahmenprogramme können als wichtigstes Instrument der EU zur Förderung von Forschungs- und Entwicklungsmaßnahmen verstanden werden. Das Ausmaß der Forschungsförderung durch die EU erlaubt Rückschlüsse auf das wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial der Gentechnologien, die auf europäischer Ebene angesiedelt sind. Zu einer umfassenden Beurteilung ist eine langfristige Beobachtung angezeigt. Zudem sind in diesem Zusammenhang weitere Quellen der öffentlichen Finanzierung zu berücksichtigen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

a) Abbildung 27: Anzahl EU-geförderter Forschungsprojekte in FP6/FP7/Horizon 2020



Quelle: Siehe Indikatorblatt 5B-08.

25.5 Indikatoren im Bereich der Gentechnologien: ein Überblick

Schaut man sich die Indikatoren aus der Perspektive der einzelnen Themenbereiche Epigenetik, Stammzellforschung, Gendiagnostik, Gentherapie, Grüne Gentechnologie sowie synthetische Biologie und Organoidforschung an, lassen sich folgende Ergebnisse und Tendenzen erkennen. Erhoben wurden die Indikatoren themenspezifisch für den Zeitraum 2001 – dem Beginn der Arbeit der IAG *Gentechnologiebericht* – bis Dezember 2020.

Mediale Abbildung der Themenfelder der IAG (5B-01)

Für den Bereich der Stammzellforschung wurden mit Abstand die meisten Printartikel veröffentlicht (gesamt: 6.345; Peaks in den Jahren 2001 [1.291] und 2002 [845]). Nur für den Themenkomplex Grüne Gentechnologie liegt auch eine Vielzahl von Printartikeln vor (gesamt: 1.779). Niedrige Werte gibt es im Bereich der Organoidforschung, als noch junges Forschungsfeld (gesamt: 42). In absteigender Reihenfolge sind die Themen synthetische Biologie (gesamt: 1.151), Gentherapie (gesamt: 841), Epigenetik (gesamt: 573) sowie die Gendiagnostik (gesamt: 373) zu nennen. Bei den Onlineartikeln zeigt sich ein ähnliches Bild. Hohe Werte erreicht das Thema Stammzellforschung (gesamt: 1.451),

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

gefolgt von der Grünen Gentechnologie mit 694 Artikeln. Auch hier gibt es im Bereich der Organoidforschung die wenigsten Berichte (gesamt: 52; eine erste Berichterstattung fand in den untersuchten Medien erst im Jahr 2013 statt). Niedrige Werte haben die folgenden Themen im Zeitverlauf 2001 bis 2020: Epigenetik (1–17), Gendiagnostik (1–20), Gentherapie (1–35) und synthetische Biologie (3–45).

Bei den Printartikeln fällt auf, dass die Stammzellforschung mit sehr vielen Publikationen beginnt (1.291 im Jahr 2001), deren Anzahl jedoch im Zeitverlauf ab ca. 2010 deutlich abnimmt und dann bei Werten um die 100 Publikationen stagniert. Bei den Onlineartikeln schwanken die Werte hingegen über den gesamten Zeitverlauf, mit einem Höchstwert von 137 im Jahr 2008 und einem Tiefstwert von 26 im Jahr 2003. Betrachtet man alle Themen gemeinsam, erkennt man eine relative Zunahme von Onlineberichten im Vergleich zu Printberichten, wobei die absoluten Zahlen der Printberichte höher liegen. Bei der synthetischen Biologie und der Epigenetik nimmt die Anzahl der Onlineartikel ab dem Jahr 2009 zu (auf max. 45 bzw. 17 Publikationen), während sie bei den Printartikeln stagniert (bei max. 75 bzw. 72 Beiträgen). Die Gendiagnostik ist in Printartikeln schwankend mit zwischen 4 und 54 Artikeln vertreten, bei den Onlineartikeln gab es 2012 einen Peak von 20 Beiträgen. Die Gentherapie schwankt zwischen 142 Printartikeln in 2001 und 8 im Jahr 2011. Bei den Onlineartikeln sind es 1 bis 35 Artikel. Die Grüne Gentechnik hat einen Peak von 190 Printartikeln in 2009 und 22 Artikeln in 2019. Online sind es mindestens 16 Artikel (2003) und 94 Artikel (2009). Über Organoide wird in Deutschland erst seit 2013 online berichtet (zwischen 0 und 21 Artikel). In diesem Jahr begann auch die Printberichterstattung, hier schwanken die Werte zwischen 0 und 17, sodass die Printberichterstattung in etwa der Onlineberichterstattung gleicht. Schaut man sich die Entwicklung der Publikationszahlen für alle Themenbereiche im Zeitverlauf an, lässt sich feststellen, dass die Anzahl der Printartikel tendenziell abnimmt; bei den Onlineartikeln ist die Anzahl sehr schwankend (mit den Peaks in den Jahren 2009 und 2014).

Neuerscheinungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-02)

Bei der Recherche der Neuerscheinungen, die von der Deutschen Nationalbibliothek erfasst werden, liegt – wie im Indikatorenblatt näher beschrieben – ein Fokus auf populärwissenschaftlichen bzw. an die breite Öffentlichkeit adressierten Publikationen. Die höchste Anzahl insgesamt gibt es nach wie vor im Bereich der Stammzellforschung (gesamt: 577; Peaks in den Jahren 2011 und 2017 [je 47]). Gefolgt wird dieser von den Themen Epigenetik (gesamt: 117) und Gendiagnostik (gesamt: 114, 0 bis 20 jährlich, zwischen 3 und 8 pro Jahr). Ähnliche Publikationszahlen weisen die Bereiche Grüne Gentechnologie (0 bis 10), Gentherapie (2 bis 8) sowie synthetische Biologie (0 bis 14) auf. Die wenigsten Veröffentlichungen existieren auf dem noch jungen Feld der Organoidforschung (insgesamt 6).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Online-Suchanfragen zu den Themenfeldern der IAG (5B-03)
Der Indikator Onlinesuchanfragen beschreibt lediglich die relativen Suchhäufigkeiten. Deswegen ist ein direkter Vergleich der Auswertungen der verschiedenen Themenfelder nicht möglich. Festzustellen ist aber, dass die relative Nachfrage in den Bereichen Gendiagnostik, Stammzellforschung, Gentherapie sowie Grüne Gentechnologie hoch beginnt, dann aber im Zeitverlauf tendenziell sinkt; bei der synthetischen Biologie verhält es sich ähnlich; sinkt aber nicht ganz so stark. Auf dem Feld der Epigenetik und der Organoidforschung verhält es sich umgekehrt.

Anzahl internationaler Fachartikel zu den Themenfeldern der IAG (5B-04)
Die höchste Anzahl internationaler Fachartikel gibt es im Bereich der Gentherapie (gesamt: 682.942; Höchststand 2020: 62.089). Die Anzahl beginnt schon auf hohem Niveau (12.541 im Jahr 2001) und steigert sich kontinuierlich bis auf 62.089 im Jahr 2020. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Verwendung eines Suchbegriffs für ein Thema auch immer das Risiko birgt, nicht alle Publikationen erfassen zu können. Die Stammzellforschung hat mit insgesamt 331.743 Artikeln (Peak in 2020: 26.061) die zweithöchste Publikationszahl zu verzeichnen und auch hier steigen die Werte im Zeitverlauf an. Mittlere Werte liegen für die Themen Gendiagnostik (gesamt: 228.370) und synthetische Biologie (gesamt: 228.684) vor, bei leichten Zuwächsen im Zeitverlauf. Mit Blick auf die Anzahl folgen nun die Bereiche Epigenetik (gesamt: 72.353), Grüne Gentechnologie (gesamt: 11.102) und Organoidforschung (gesamt: 4.430). Hinsichtlich der Grünen Gentechnologie ist anzumerken, dass mit dem verwendeten Suchbegriff Agr* biotechn* eventuell nicht alle relevanten Veröffentlichungen erfasst werden konnten. Der Anteil der Fachpublikationen mit deutscher Autor*innenschaft spiegelt einen ähnlichen Verlauf wider; allerdings – wie zu erwarten – auf einem geringeren Niveau (Zahlen gesamt: Gentherapie: 55.201; Stammzellforschung: 27.675; Gendiagnostik: 17.407; synthetische Biologie: 16.635; Epigenetik: 6.585; Grüne Gentechnologie: 495; Organoidforschung: 489).

Förderung durch den Bund zu den Themenfeldern der IAG (5B-05)
Die Stammzellforschung liegt bei der Förderung durch den Bund mit rund 19 Mio. Euro im Jahr 2011 an erster Stelle. Die Epigenetik wird auch umfangreich gefördert: von 2005 bis 2014 stieg die Förderung stark an, von ca. 1 Mio. Euro auf über 10 Mio. Euro; seitdem sinkt sie allerdings wieder auf ca. 6 Mio. Euro in 2020.[9] Die Forschungsförderung zur Gentherapie liegt im mittleren Bereich mit einem Peak im Jahr 2018 mit über 5 Mio. Euro; auch die synthetische Biologie ist hier zu verorten mit der höchsten För-

9 Die Zahlen ab 2020 sind unvollständig.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

derung im Jahr 2018 (ca. 5,1 Mio. Euro). Die Forschung zu Gendiagnostik und Organoiden wird im Vergleich dazu eher weniger unterstützt, wobei anzumerken ist, dass die Organoidforschung erst seit kurzem finanzielle Mittel erhielt und seitdem tendenziell ansteigt (Peak aktuell im Jahr 2020: 2,1 Mio. Euro). Die Grüne Gentechnologie erhält die niedrigste Förderung: Dieses Ergebnis kann aber auch darauf zurückzuführen sein, dass das Themenfeld mit dem verwendeten Suchbegriff nicht so gut zu erfassen ist.

In der Zusammenschau für die Jahre 2001 bis 2020 ist zu erkennen, dass die Stammzellforschung hinsichtlich der Förderung durch den Bund mit rund 224 Mio. Euro an der Spitze liegt. Die Epigenetik wird mit etwa 108 Mio. Euro gefördert und liegt somit an zweiter Stelle, gefolgt von der Gentherapie (ca. 60 Mio. Euro), der synthetischen Biologie (ca. 36 Mio. Euro), Gendiagnostik (ca. 14 Mio. Euro), der Organoidforschung (ca. 9 Mio. Euro) und der Grünen Gentechnologie (ca. 0,8 Mio. Euro).

Öffentliche Veranstaltungen zu den Themenfeldern der IAG (5B-06)
Bei den öffentlichen Veranstaltungen in Deutschland zu den unterschiedlichen Themenfeldern gibt es im Zeitverlauf kein Thema, das durchgehend im Vordergrund steht. Die Veranstaltungen wurden anhand der Eintragungen im IDW (Informationsdienst Wissenschaft e.V.)[10] erfasst. Es ist festzustellen, dass die meisten Veranstaltungen zum Thema Stammzellforschung stattfanden; hier gab es z. B. 29 Veranstaltungen im Jahr 2006. Die synthetische Biologie stand im Mittelpunkt verschiedener Veranstaltungen in den Jahren 2011 sowie 2018 (je 12) und war somit in diesen Jahren Spitzenreiter. Die Epigenetik war im Jahr 2017 Thema bei 8, die Gentherapie 2001 und 2003 bei 6 Formaten. Wenige Veranstaltungen gab es zu den Bereichen Grüne Gentechnologie (Peak im Jahr 2010: 7), Gendiagnostik (1-4) und Organoidforschung (hier gibt es seit 2017 insgesamt erst 8 Veranstaltungen).

Fördermaßnahmen der DFG zu den Themenfeldern der IAG (5B-07)
Auffällig ist, dass vor allem Forschungen auf dem Gebiet der Stammzellforschung (im Jahr 2019: 446 Projekte; von 2001 bis 2020: insgesamt 1.246) und der synthetischen Biologie (im Jahr 2010: 783; 2001 bis 2020: 2.117) gefördert worden sind. Es folgt die Forschung zur Epigenetik mit insgesamt 840 begonnenen Projekten von 2001 bis 2020; die Förderung steigt im Zeitverlauf stetig an. Weniger gefördert werden die Gentherapie und die Organoidforschung: Erstere mit 191 gestarteten Projekten von 2001 bis 2020; im Bereich der Organoidforschung gibt es von 2009 bis 2020 108 begonnene Projekte. Kaum gefördert werden die Bereiche Gendiagnostik und Grüne Gentechnologie. Dies

10 Siehe unter: www.idw-online.de [19.05.2021].

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

kann allerdings auf die Struktur der Datenbank GEPRIS und die dort verwendete Verschlagwortung zurückzuführen sein.

Für die Epigenetik lässt sich ein stetiger Anstieg der geförderten Projekte von 21 im Jahr 2001 bis 347 im Jahr 2020 feststellen. Dies gilt auch für die Stammzellforschung mit 96 Projekten in 2001 und 446 in 2019.[11] Forschungsprojekte zur Gendiagnostik und zur Grünen Gentechnologie konnten kaum gefunden werden. Organoidprojekte werden seit 2009 gefördert, wenn auch auf geringem Niveau. Die Förderung stieg von 4 im Jahr 2009 auf 74 im Jahr 2020. Die Gentherapie wurde auch kontinuierlich gefördert, ihre Werte liegen jedoch anfangs relativ hoch bei 97 Projekten in 2001, sinken dann auf 33 im Jahr 2013 und pendeln sich auf diesem Niveau ein. Spitzenreiter ist die synthetische Biologie mit 222 Projekten in 2001 und einem Höchststand von 783 Projekten in 2010. Danach fällt die Zahl wieder ab auf immer noch hohe 399 Projekte im Jahr 2020. Die Gesamtförderung aller sieben Themenbereiche stieg bis 2010 stetig an; danach sank diese und nahm ab dem Jahr 2013 wieder zu; ab 2015 war die Fördersumme wieder geringer, blieb dann aber in etwa auf konstantem Niveau.

EU-Fördermaßnahmen mit ausgewiesener deutscher Beteiligung zu den Themenfeldern der IAG (5B-08)

Wirft man einen Blick auf die EU-Fördermaßnahmen mit ausgewiesener deutscher Beteiligung, ist anzumerken, dass Projekte im Bereich der Stammzellforschung den größten Anteil mit 362 Projekten ausmachen; gefolgt von Projekten zur Epigenetik (183), synthetischen Biologie (119), Gentherapie (77), Organoidforschung (37) sowie zur Grünen Gentechnologie und Gendiagnostik mit je fünf Projekten.

25.6 Literaturverzeichnis

Bartfeld, S. et al. (2020): Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden.

Diekämper, J./Hümpel, A. (2012): Daten zu ausgewählten Indikatoren. In: Köchy, K./Hümpel, A. (Hrsg.): Synthetische Biologie. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie? Forum W, Dornburg: 257–285.

Diekämper, J./Hümpel, A. (2015): Einleitung: Gentechnologien in Deutschland im Langzeit-Monitoring. In: Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden: 13–23.

Domasch, S./Boysen, M. (2007): Problemfelder im Spannungsfeld der Gendiagnostik. In: Schmidtke, J. et al. (Hrsg.): Gendiagnostik in Deutschland. Forum W, Dornburg: 179–188.

11 Der Wert für 2020 ist möglicherweise zu niedrig, da evtl. noch nicht alle Meldungen vorlagen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.) (2011): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Forum W, Dornburg.

Hucho, F. et al. (Hrsg.) (2008): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Forum W, Dornburg.

Köchy, K./Hümpel, A. (Hrsg.) (2012): Synthetische Biologie. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie? Forum W, Dornburg.

Marx-Stölting, L. (2017): Einführung: Problemfelder und Indikatoren zur Epigenetik. In: Walter, J./Hümpel, A. (Hrsg.): Epigenetik. Implikationen für die Lebenswissenschaften. Nomos, Baden-Baden: 31–38.

Marx-Stölting, L./Könninger, S. (2018): Problemfelder der Gentechnologien gestern und heute. In: Hucho, F. et al. (Hrsg.): Vierter Gentechnologiebericht. Nomos, Baden-Baden: 279–297.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2007): Grüne Gentechnologie. Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Wirtschaft. 2. Aufl. Forum W, Limburg. (Problemfeldgrafik identisch zur 1. Auflage).

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2009): Zweiter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Forum W, Dornburg.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2013): Grüne Gentechnologie. Aktuelle wissenschaftliche, wirtschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. 3. neubearb. u. ergänzte Aufl. Forum W, Dornburg.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2015): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden.

Osterheider, A. et al. (2019): Problemfelder und Indikatoren zum Thema Einzelzellanalyse. In: Walter, J./Schickl, H. (Hrsg.): Einzelzellanalyse in Forschung und Medizin. Eine Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin: 66–76.

Osterheider, A. et al. (2020): Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Organoidforschung. In: Bartfeld, S. et al. (Hrsg.): Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft. Nomos, Baden-Baden: 257–296.

Schmidtke, J. et al. (Hrsg.) (2007): Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung. Supplement zum Gentechnologiebericht. Forum W, Limburg.

Walter, J./Hümpel, A. (Hrsg.) (2017): Epigenetik. Implikationen für die Lebenswissenschaften. Nomos, Baden-Baden.

Wobus, A. et al. (Hrsg.) (2006): Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. Spektrum, München.

Zenke, M. et al. (Hrsg.) (2018): Stammzellforschung. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos, Baden-Baden.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Angela Osterheider, Melanie Leidecker-Sandmann, Sarah Kohler, Volker Stollorz, Meik Bittkowski, Yannick Milhahn und Markus Lehmkuhl

26. Spotlight: Expert*innen auf dem Gebiet der SynBio. Eine Recherche unter Anwendung des ExpertExplorers

26.1 Einleitung

Die Synthetische Biologie (SynBio) ist ein höchst interdisziplinärer Forschungszweig, der nicht als einzelnes Forschungsgebiet beschrieben werden kann (zum Forschungsstand siehe Erb, Kap. 8). Vielmehr vereint er ein Spektrum mehrerer naturwissenschaftlicher Disziplinen, wie z. B. Molekular- und Systembiologie, Genetik, Biochemie, Biotechnologie, Physik, Chemie, Informatik und die Ingenieurswissenschaften (Köhler et al., 2017: 61). Die Vielschichtigkeit des Faches führt dazu, dass selbst Wissenschaftler*innen der SynBio sich nicht vorrangig als solche bezeichnen würden, wie auch die German Association of Synthetic Biology (GASB) ausgeführt hat:

> Synthetic Biology in Germany covers a broad range of topics, although not many labs or institutes are specifically dedicated to it. Many researchers would not consider themselves first and foremost SynBiologists, but maybe rather molecular biotechnologists, computational biologists or metabolic engineers.[1] (GASB, 2020)

Sich einen Überblick über das Forschungsfeld der SynBio zu verschaffen, ist somit kein einfaches Unterfangen. Wenn schon Wissenschaftler*innen, die thematisch betrachtet auf dem Gebiet der SynBio forschen, sich nicht zwangsläufig mit diesem Bereich identifi-

1 „Die synthetische Biologie in Deutschland deckt ein breites Spektrum an Themen ab, auch wenn sich nicht viele Labore oder Institute spezifisch mit ihr beschäftigen. Viele Forschende würden sich in erster Linie nicht als SynBiolog*innen bezeichnen, sondern vielleicht eher als molekulare Biotechnolog*innen, Biochemiker*innen oder Expert*innen im Bereich der Stoffwechselwege“ (eigene Übersetzung).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

zieren, dann werden externe Personen wie interessierte Lai*innen, Politiker*innen (die etwa Wissenschaftler*innen für eine Expert*innenanhörung einladen möchten) oder Journalist*innen (die ein Statement eines/r Wissenschaftler*in benötigen) umso schwerer beurteilen können, wer in diesem Bereich tätig ist bzw. fachliche Expertise aufweist.

An diesem Problem setzt unser Beitrag an und verfolgt zwei Ziele: Zum einen möchten wir die Webapplikation ExpertExplorer[2] als Methode vorstellen, um fachlich ausgewiesene Expert*innen auf einem Forschungsgebiet anhand ihrer Publikationen zu ermitteln. Zum anderen beschreiben wir unter Anwendung des ExpertExplorers die Forschungslandschaft SynBio, indem wir Wissenschaftler*innen mit Expertise auf dem Gebiet der SynBio recherchieren. Der Fokus der Analyse liegt auf in Deutschland tätigen Expert*innen. Um Forschungsleistungen und die damit verbundene Expertise bzw. Reputation auf nationaler Ebene mit den Entwicklungen weltweit zu vergleichen und ins Verhältnis setzen zu können, wird ergänzend auch ein kurzer Blick auf die internationale Forschungslandschaft geworfen. Abschließend reflektieren wir die Funktionsweise des ExpertExplorers sowie unsere Analyse und ziehen ein Fazit.

26.2 Definition wissenschaftlicher Expertise

Auch unabhängig vom interdisziplinären Forschungsfeld der SynBio stellt die Recherche fachlich ausgewiesener wissenschaftlicher Expert*innen ein komplexes Problem dar. Hierzu muss zunächst definiert werden, welche Kriterien sich zur Bestimmung der wissenschaftlichen Expertise bzw. Reputation eines/r Forscher*in eignen. Dewett und Denisi (2004: 249) definieren Expertise als „the overall judgement of a scholar's standing based on their research and impact on the field as determined by experts in that field".[3] Als Indikatoren zur Bestimmung der fachlichen Expertise bzw. Reputation werden innerhalb des Wissenschaftssystems i.d.R. bibliometrische Kennwerte herangezogen. Dazu gehören die Anzahl der Publikationen und die Zitierhäufigkeit (vgl. z. B. Shepherd, 1981: 133; Peters, 1994: 173; Weingart, 2001: 265; Dewett/Denisi, 2004: 255; Eisenegger, 2005: 69; Schimank, 2010: 234). Viele Publikationen und eine hohe Anzahl an Zitationen machen Wissenschaftler*innen öffentlich sichtbar, sodass sie als Expert*innen in ihrem Forschungsfeld wahrgenommen werden. Jedoch ist der Vergleich von mehreren Wissenschaftler*innen aufwendig, wenn einzelne Personen recherchiert

2 Die Entwicklungsarbeit am ExpertExplorer wurde durch Mittel des BMBF im Rahmen des Förderprogramms „InfectControl 2020" gefördert (Förderkennzeichen: 03ZZ0804B).

3 „Die Gesamtbeurteilung des Ansehens einer/s Wissenschaftler*in auf der Grundlage ihrer/seiner Forschung und ihrer/seines Einflusses auf das Fachgebiet, wie es von Expert*innen auf diesem Gebiet bestimmt wird" (eigene Übersetzung).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

und deren Publikationsanzahl und Zitierhäufigkeit erst ermittelt und dann miteinander verglichen werden sollen. An dieser Stelle kann der ExpertExplorer weiterhelfen. Im Folgenden erläutern wir die Funktionsweise des ExpertExplorers, um unsere Methode zur Recherche von Expert*innen auf dem Gebiet der SynBio transparent und nachvollziehbar zu machen.

26.3 Funktionsweise des ExpertExplorers

Der ExpertExplorer[4] ist eine frei zugängliche Webapplikation,[5] die die Suche fachlich ausgewiesener Wissenschaftler*innen insbesondere im Bereich der (bio-)medizinischen Forschung erleichtert. Die Webapplikation extrahiert aus der Datenbank Europe PubMedCentral (PMC)[6] wissenschaftliche Publikationen via API-Schnittstelle.[7] Die Recherche erfolgt durch die Eingabe eines zunächst breiten Suchbegriffs. Der ExpertExplorer identifiziert standardmäßig alle Publikationen, die den Suchbegriff im Titel oder in der „extensive search" im Titel oder Abstract enthalten. Jeder Publikation ist eine Liste medizinischer Themen (MeSH)[8] sowie Stichwörter zugeordnet. Aus diesen Listen zieht der ExpertExplorer eine Schlagwortliste („tags identified"), mit der die Suchanfrage weiter eingegrenzt werden kann.

Bei der Extraktion der Expert*innen liegt der Fokus auf dem/der ersten und dem/der letzten Autor*in, wobei davon ausgegangen wird, dass diese als Hauptautor*in oder Supervisor*in fungierten („first-last-author emphasis"). Recherchiert werden Autor*innen mit mindestens zwei Publikationen. Mit der Option „include long tail" werden auch Autor*innen mit nur einer Publikation extrahiert. Die Suche kann auch auf bestimmte Länder eingegrenzt werden. Das Rechercheergebnis ist eine Liste von Wissenschaftler*innen, die den zuvor gewählten Kriterien entsprechen.[9]

4 Frei zugänglich unter: http://webapp.expertexplorer.de/#/ [04.12.2020].

5 Entwickelt wurde das Tool von Markus Lehmkuhl (Karlsruher Institut für Technologie) in Kooperation mit dem Science Media Center Germany, hier Volker Stollorz und Meik Bittkowski, sowie mit Yannick Milhahn (ensolorado Software und Verwaltungs UG).

6 PMC ist eine frei zugängliche Datenbank. Sie umfasst wissenschaftliche Publikationen aus den Bereichen Medizin, Biologie und angrenzenden Fachgebieten.

7 Als API („application programming interface") wird eine Programmierschnittstelle bezeichnet, die von einer Software zur Verfügung gestellt wird, damit andere Programme dort andocken und so z. B. Informationen abrufen können.

8 MeSH ist ein umfassendes, kontrolliertes Vokabular zum Indexieren von Zeitschriftenartikeln und Büchern in den Biowissenschaften.

9 Die Webapplikation wurde inhaltlich validiert, indem an einem Beispiel manuell überprüft wurde, ob die durch das Tool gelisteten Expert*innen tatsächlich inhaltlich passende Publikationen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften aufzuweisen hatten. Zusätzlich wurde die Funktionsweise der Webapplikation durch 12 deutsche Wissenschaftsjournalist*innen getestet und evaluiert (vgl. Lehmkuhl et al., 2021).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

26.4 ExpertExplorer: Expert*innen auf dem Gebiet der SynBio

Ziel unseres Beitrags ist es, das Expert*innenfeld auf dem Gebiet der SynBio zu recherchieren und aufzuschlüsseln. Dies wurde unter Anwendung des ExpertExplorers erreicht. Zunächst wurde ein einschlägiger MeSH-Term für die Suche identifiziert. „Synthetic Biology" wird laut des Medical Subject Headings (MeSH) Thesaurus definiert als „field of biological research combining engineering in the formulation, design, and building (synthesis) of novel biological structures, functions, and systems."[10] Es ist jedoch keine Voraussetzung, einen MeSH-Term zur Suche zu verwenden; es kann jeder beliebige Suchbegriff eingesetzt werden.

Die Recherche[11] erfolgte in der Suchmaske des ExpertExplores in folgenden Schritten: Abbildung 1 zeigt einen Screenshot nach Abschluss des kompletten Suchvorgangs.

Abbildung 1: Screenshot nach Abschluss des Suchvorgangs im ExpertExplorer des Science Media Center Germany (SMC)

10 Synthetic Biology MeSH Descriptor Data 2020 unter: https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D058615 [26.11.2020]. „Bereich der biologischen Forschung, der Methoden bei der Zusammensetzung, dem Design und dem Aufbau (Synthese) neuartiger biologischer Strukturen, Funktionen und Systeme kombiniert" (eigene Übersetzung).

11 Durchführung der Recherche am 04.01.2021.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Auf der obersten Ebene „General Topic“ wurden folgende Begriffe bzw. Kriterien ausgewählt:

- Topic [Thema]: Synthetic Biology
- Inkl. extensive search [umfangreiche Suche]
- Publication between [Publikation zwischen]: 2013–2020[12]

Auf der nächsten Ebene der Suchmaske „Specific Topic“ besteht die Möglichkeit, verschiedene „tags identified“ hinzuzufügen, um die Ergebnisse einzugrenzen und das jeweilige recherchierte Forschungsfeld in seiner ganzen thematischen Breite besser erfassen zu können. Dieser Schritt wurde übersprungen, da für die vorliegende Recherche die Forschungslandschaft SynBio möglichst umfassend abgedeckt werden sollte. Mit dieser Abfrage wurden 11.247 valide Publikationen geprüft und weltweit 6.037 fachlich auf dem Gebiet der SynBio ausgewiesene Wissenschaftler*innen identifiziert.

Auf der letzten und dritten Ebene „Found experts“ wurde die Liste von Expert*innen generiert.[13] Gelistet wurden neben dem Namen der Wissenschaftler*innen auch deren thematischer Fokus, ihre Affiliation sowie die Länder, in denen die Forschenden aktuell arbeiten oder gearbeitet haben.

Von den weltweit im Untersuchungszeitraum identifizierten 6.037 Expert*innen[14] waren zum Zeitpunkt der Recherche oder davor 488 in Deutschland tätig (8,1 %). Im internationalen Vergleich erschien das Feld der in Deutschland tätigen SynBio-Forscher*innen (im gewählten Untersuchungszeitraum) recht groß: Die USA lagen mit 2.853 Expert*innen an erster Stelle, gefolgt von China (n=739) und Großbritannien (n=578). An vierter Position stand bereits Deutschland (n=488); gefolgt von Japan (n=244).

Insgesamt wurden von den in Deutschland tätigen Forschenden 2.969 Publikationen[15] auf dem Gebiet der SynBio im Erhebungszeitraum veröffentlicht. Die durchschnittliche Anzahl an Publikationen pro Expert*in betrug 6,08 (im Vergleich weltweit: 33.496 Beiträge; durchschnittlich pro Expertin*in: 5,55). Bei einer detaillierten Analyse der Daten aus Deutschland wurde ersichtlich, dass ca. 17 % der Expert*innen 7 oder mehr Publikationen veröffentlicht haben (n=83). Der Großteil der Wissenschaftler*in-

12 Der Erhebungszeitraum reicht von 2013 bis 2020. Im Jahr 2012 erschien eine Publikation der IAG *Gentechnologiebericht* zum Thema synthetische Biologie, die neben aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet auch deren Implikationen diskutierte (Köchy/Hümpel, 2012); nun soll daran anknüpfend die Entwicklung des Expert*innenfelds seit diesem Zeitpunkt beschrieben werden.

13 Der Abruf einer csv-Datei (Dateiformat zur Speicherung und Ausgabe von Tabellen und Listen) ist möglich.

14 90 Treffer konnten aufgrund fehlender Angaben keinem Land zugeordnet werden.

15 Expert*innen mit mindestens zwei Publikationen.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

nen war an 6 oder weniger Beiträgen beteiligt: ihr prozentualer Anteil betrug ca. 83 % (n=405).

Die Anzahl der Zitationen dieser Publikationen von in Deutschland tätigen Forschenden betrug für den Erhebungszeitraum insgesamt 66.415. Die durchschnittliche Zitationshäufigkeit pro Publikation betrug 22,37. Hier war auffällig, dass der Anteil der Expert*innen, deren Publikationen weniger als 23 Mal zitiert wurden, lediglich ca. 20 % (n=97) betrug; 80 % der Wissenschaftler*innen wurden 23 Mal und häufiger zitiert (n=391). Weltweit betrug die Zitationsanzahl 799.325, die durchschnittliche Zitierhäufigkeit lag bei 23,86 pro Publikation. An dieser Stelle zeigte sich, dass in Deutschland tätige Wissenschaftler*innen im internationalen Vergleich zwar leicht überdurchschnittlich viel publizierten, diese Publikationen aber im Durchschnitt etwas seltener zitiert wurden.

In den Tabellen 1 und 2 sind jeweils die Top Five der in Deutschland in der Vergangenheit und aktuell tätigen Expert*innen gelistet, gemessen an den Kriterien Anzahl der Publikationen und Anzahl der Zitationen. Anzumerken ist, dass ihr Anteil sowohl im Bereich der Publikationen als auch der Zitationen etwas mehr als ein Sechstel betrug. Nur ein/e Expert*in (A) ist in beiden Listen aufgeführt.

Tabelle 1: Top Five der Expert*innen (nach Anzahl der Publikationen, 2013–2020, in Deutschland tätig)

Rang national	Rang weltweit	Expert*in *)	Anzahl Publikationen	Anteil an Publikationen gesamt, in Deutschland, in Prozent
1	5	A	139	4,68
2	9	B	113	3,81
3	13	C	93	3,13
4	27	D	65	2,19
5	43	E	52	1,75
Rang 1–5			462	15,56

*) Die Expert*innen sind bzw. waren nicht zwangsläufig über den gesamten Erhebungszeitraum in Deutschland tätig.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Tabelle 2: Top Five der Expert*innen (nach Anzahl der Zitationen, 2013–2020, in Deutschland tätig)

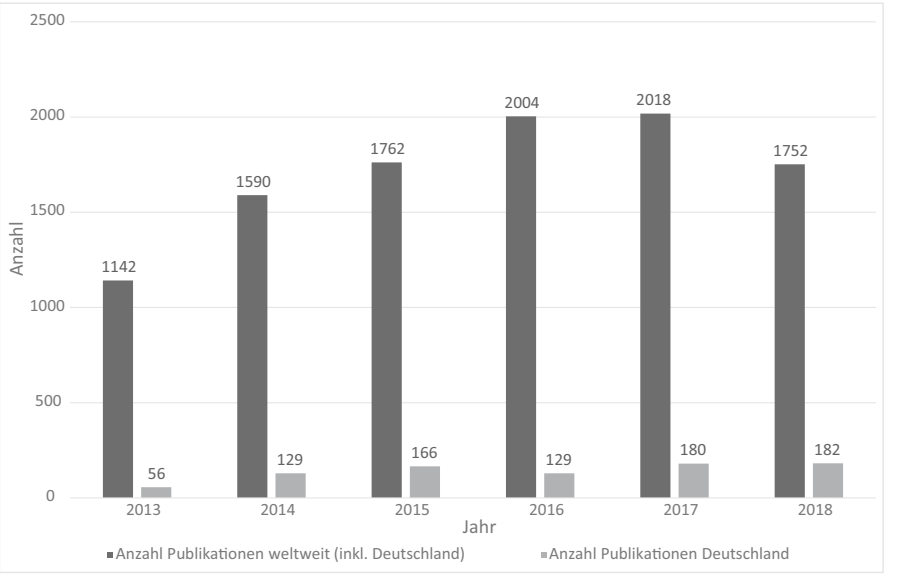
Rang national	Rang weltweit	Expert*in *)	Anzahl Zitationen	Anteil an Zitationen gesamt, in Deutschland, in Prozent
1	21	F	2.503	3,77
2	24	G	2.274	3,42
3	25	A	2.252	3,39
4	28	H	2.068	3,11
5	39	I	1.890	2,85
Rang 1–5			10.987	16,54

*) Die Expert*innen sind bzw. waren nicht zwangsläufig über den gesamten Erhebungszeitraum in Deutschland tätig.

Die Anzahl der Publikationen pro Jahr stieg von 2013 bis 2017 weltweit kontinuierlich an. So stellte sich der Bereich SynBio als wachsendes und lebendiges Forschungsfeld dar. Die Anzahl der jährlichen Publikationen von in Deutschland tätigen Wissenschaftler*innen war im Jahr 2013 mit 56 Publikationen am geringsten. In den darauffolgenden Jahren schwankte die Zahl zwischen 129 und 182 Publikationen pro Jahr (siehe Abb. 2). Der Anteil von Publikationen der in Deutschland tätigen Wissenschaftler*innen an der weltweiten Publikationszahl war im Jahr 2018 mit 10,4 % am höchsten (2013: 4,9 %; 2014: 8,1 %; 2015: 9,4 %; 2016: 6,4 %; 2017: 8,9 %). So leistete der Forschungsstandort Deutschland einen – wenn auch leicht schwankenden – nennenswerten Beitrag zum sich rasch entwickelnden Forschungsfeld SynBio.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Abbildung 2: Anzahl der Publikationen auf dem Gebiet der SynBio (2013–2018)*



* Abgebildet wurden lediglich die Daten bis zum Jahr 2018, da einige Zeitschriften in PMC ihre Inhalte nicht direkt nach der Veröffentlichung zur Verfügung stellen, sondern erst mit Verzögerung. Zudem wurden im Laufe des Untersuchungszeitraums Zeitschriften sowohl neu hinzugefügt als herausgenommen: somit können themenrelevante Zeitschriften möglicherweise nicht über den ganzen Zeitraum verfügbar gewesen sein.

26.5 Fazit und Reflexion

Ein möglicher Indikator zur Identifikation fachlich einschlägiger Wissenschaftler*innen ist, wie oben ausgeführt, die wissenschaftliche Reputation. Als ein Kriterium hierfür eignet sich unter anderem die Publikations- und Zitierhäufigkeit eines/einer Wissenschaftler*in. An dieser Stelle knüpft der ExpertExplorer an. Die Webapplikation bezieht die relevanten Informationen aus der Datenbank PMC: Dies ermöglicht eine effiziente Suche medizinischer und naturwissenschaftlicher Publikationen weltweit. So ist die Anwendung gut geeignet, um die relevanten und aktuell Forschenden im Bereich der Medizin und Naturwissenschaften zu identifizieren. Einschränkend erwähnt werden sollte jedoch, dass gerade auf dem heterogenen Gebiet der SynBio auch (interdisziplinäre) geistes- und sozialwissenschaftliche Aspekte eine wichtige Rolle spielen. Die Veröffentlichungen aus diesen Disziplinen werden von der Datenbank PMC nur begrenzt erfasst. Somit liegt der Fokus bei der Expert*innenauswahl auf der naturwissenschaftlichen und medizinischen Forschung. Um Expert*innen aus anderen Bereichen zu finden, ist eine zusätzliche Suche in den jeweiligen Fachdatenbanken oder

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

bspw. auch in einer Datenbank wie Web of Science notwendig, die mit verschiedenen Indizes (Social Sciences Citation, Arts & Humanities Citation) auch die Gebiete Kunst sowie Sozial- und Geisteswissenschaften abdecken.

Des Weiteren ist anzumerken, dass englischsprachige Veröffentlichungen im Vordergrund stehen. Anderssprachige Publikationen werden nur eingeschränkt bei der Suche nach den thematisch relevanten Forschenden berücksichtigt. Auch Rankings der Expert*innen und die Vergleiche der Zitationshäufigkeiten und Publikationszahlen haben daher eine begrenzte Aussagekraft.

Zur konkreten Anwendung des ExpertExplorers ist zu sagen, dass der Einsatz der booleschen Operatoren AND und OR die Suche und Einschränkung der Publikationen resp. Expert*innen auf der mittleren Ebene der Suchmaske erleichtert. Durch die Kombination verschiedener „tags identified" lassen sich die Suchergebnisse thematisch eingrenzen oder erweitern. Mit der Auswahl der Operatoren und Begriffe findet aber auch immer eine subjektive Auswahl durch den/die jeweilige Nutzer*in statt. So sind – je nach Fachkenntnis des/der Nutzer*in und der damit verbundenen Auswahl der tags – unterschiedliche Ergebnisse möglich, die eventuell auch das zu eruierende Themenfeld nicht vollständig abdecken können. Für eine erfolgreiche und effiziente Recherche im ExpertExplorer ist, wie gerade erwähnt, eine gewisse Fachkenntnis vonnöten, um die geeigneten und relevanten Suchbegriffe zu kennen – aber dies ist bei jeder Form der Recherche der Fall.

Unsere Analyse unter Anwendung des ExpertExplorers zeigt, dass der Forschungsstandort Deutschland zur Entwicklung des stetig wachsenden Forschungsgebiets der SynBio im internationalen Vergleich einen stabilen und fundierten Beitrag leistet. So ist die Anzahl der in Deutschland tätigen Expert*innen über den gesamten Erhebungszeitraum im Vergleich zur Anzahl der Expert*innen weltweit (n=6.037) relativ groß (n=488; Anteil: 8,1 %). Gemessen an der Anzahl der weltweit identifizierten Wissenschaftler*innen rangiert Deutschland – hinter den USA, China und Großbritannien – auf Platz 4. Auch wenn im Jahr 2013 im Vergleich zu den darauffolgenden Jahren weniger Publikationen zu verzeichnen sind, liegt der Anteil von Publikationen der in Deutschland tätigen Wissenschaftler*innen an der weltweiten Publikationszahl gemessen zwischen 6,4 % im Jahr 2016 und 10,4 % im Jahr 2018. Des Weiteren ist ein/e Expert*in (A) am Forschungsstandort Deutschland hervorzuheben, der/die konstante Forschungsleistungen erbringt und im internationalen Vergleich sowohl hinsichtlich der Publikationsanzahl als auch der Zitierhäufigkeit im oberen Bereich der internationalen Expert*innenliste zu finden ist.

Abschließend ist zu sagen, dass die Webapplikation ExpertExplorer sowohl für (Wissenschafts-)Journalist*innen als auch für die fachlich interessierte Öffentlichkeit eine

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

gute Möglichkeit bietet, um schnell und umfassend einen aktuellen Überblick über fachlich ausgewiesene Expert*innen auf den Feldern der biomedizinischen Forschung zu erhalten. Darüber hinaus lassen sich mithilfe der Erhebung bibliometrischer Kennwerte wie Publikationsanzahl und Zitierhäufigkeit neben dem Status quo auch Entwicklungen von Forschungslandschaften hinsichtlich wissenschaftlicher Expertise resp. Reputation auch über längere Zeiträume beschreiben und vergleichen.

26.6 Literaturverzeichnis

Dewett, T./Denisi, A. S. (2004): Exploring scholarly reputation: It's more than just productivity. In: Scientometrics 60: 249–272.

Eisenegger, M. (2005): Reputation in der Mediengesellschaft. VS, Wiesbaden.

GASB = German Association for Synthetic Biology (2020): What is synthetic biology? Unter: https://www.synthetischebiologie.org/what-is-synthetic-biology [27.01.2021].

Köchy, K./Hümpel, A. (Hrsg.) (2012): Synthetische Biologie. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie? Themenband der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Forum W, Dornburg.

Köhler, N. et al. (2017): Synthetische Biologie. In: Journal of Consumer Protection and Food Safety 12: 61–65. DOI: 10.1007/s00003-016-1068-7.

Lehmkuhl, M. et al. (2021): ExpertExplorer: Ein praktisches Tool für die Integration wissenschaftlicher Expert(inn)en in zivilgesellschaftliche Debatten. Vortrag auf der 5. Jahrestagung der Fachgruppe Wissenschaftskommunikation der DGPuK vom 3. bis 5. Februar 2021 in Göttingen.

Peters, H. P. (1994): Wissenschaftliche Experten in der öffentlichen Kommunikation über Technik, Umwelt und Risiken. In: Neidhardt, F. (Hrsg.): Öffentlichkeit, öffentliche Meinung, soziale Bewegungen. Westdeutscher Verlag, Opladen: 169–190.

Schimank, U. (2010): Reputation statt Wahrheit: Verdrängt der Nebencode den Code? In: Soziale Systeme 16: 233–242.

Shepherd, R. G. (1981): Selectivity of sources: reporting the marijuana controversy. In: Journal of Communication 31: 129–137.

Weingart, P. (2001): Die Stunde der Wahrheit? Zum Verhältnis der Wissenschaft zu Politik, Wirtschaft und Medien in der Wissensgesellschaft. Velbrück Wissenschaft, Weilerswist.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

27. Anhang

27.1 Abbildungen und Tabellen

Kapitel 1: Boris Fehse, Lilian Marx-Stölting, Hannah Schickl und Aida Khachatryan
Einleitung
Abbildung 1 Summe der Abrufe der Publikationen der IAG *Gentechnologiebericht* in der Nomos eLibrary (bis April 2021)
Abbildung 2 Aufrufe der Beiträge des Special Issues „Stem Cells" der IAG *Gentechnologiebericht* im *Journal of Molecular Medicine* (bis Mai 2021)
Abbildung 3 Aufrufe der Beiträge des Special Issues „3D Organoids" der IAG *Gentechnologiebericht* im *Journal of Molecular Medicine* (bis Mai 2021)

Kapitel 5: Martin Zenke und Sina Bartfeld
Themenbereich Stammzellen und Organoide: Chancen für die regenerative und personalisierte Medizin, Gen- und Biotechnologie
Abbildung 1 Einsatzmöglichkeiten von aus Stammzellen abgeleiteten Organoiden
Abbildung 2 Ethische Aspekte im Bereich Organoide

Kapitel 13: Karla Alex und Eva C. Winkler
Ethischer Diskurs zu Epigenetik und Genomeditierung: die Gefahr eines (epi-)genetischen Determinismus und naturwissenschaftlich strittiger Grundannahmen
Tabelle 1 Genomeditierung und Epigenomeditierung
Tabelle 2 Analysierte Konzepte

Kapitel 19: Martin Korte
Einsatz gentechnologischer Methoden in der Impfstoffentwicklung gegen das SARS-CoV-2-Virus
Abbildung 1 Traditionelle und beschleunigte Impfstoffentwicklungsphasen
Abbildung 2 Graphische Darstellung der Impfstofftypen

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - CC BY-NC-ND

Tabelle 1 Zugelassene Impfstoffe und einige Impfstoffkandidaten (Stand 05/2021) zur besseren Übersicht der im Text genannten Impfstoffe

Kapitel 21: Wolfgang van den Daele und Inge Broer
Rückblick auf die Grüne Gentechnik in Europa
Tabelle 1 Optimierung von Lebensmittelinhaltsstoffen durch Gentechnik

Kapitel 24: Jürgen Hampel, Constanze Störk-Biber, Michael M. Zwick und Cordula Kropp
Landwirtschaft und Medizin – Antipoden bei der Wahrnehmung der Gentechnik in Deutschland
Abbildung 1 Einstellungen zu Gentechnik und Mutageneszüchtung; in %
Abbildung 2 Einstellungen zu Xenotransplantationen und Organen aus Stammzellen zu der Frage: „Dieses Verfahren würde ich bei mir selbst akzeptieren"; in %
Abbildung 3 Einstellungen zu Varianten der Gentherapie

Kapitel 25: Angela Osterheider, Louise Herde und Lilian Marx-Stölting
Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Gentechnologien: eine Synopse
Abbildung 1 Problemfelder im Bereich der Gentechnologien in Deutschland: eine Zusammenschau
Abbildung 2 Veröffentlichte Printartikel (2001–2020)
Abbildung 3 Summe der veröffentlichten Printartikel (2001–2020)
Abbildung 4 Veröffentlichte Onlineartikel (2001–2020)
Abbildung 5 Summe der veröffentlichten Onlineartikel (2001–2020)
Abbildung 6 Anzahl an Neuerscheinungen (2001–2020)
Abbildung 7 Summe der Neuerscheinungen (2001–2020)
Abbildung 8 Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Epigenetik" in Google (2004–2020) (Google Trends)
Abbildung 9 Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Gendiagnostik" in Google (2004–2020) (Google Trends)
Abbildung 10 Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Stammzellforschung" in Google (2004–2020) (Google Trends)
Abbildung 11 Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Gentherapie" in Google (2004–2020) (Google Trends)
Abbildung 12 Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Grüne Gentechnologie" in Google (2004–2020) (Google Trends)

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Abbildung 13 Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Synthetische Biologie“ (2004–2020) (Google Trends)
Abbildung 14 Relative Nachfrage nach dem Stichwort „Organoide“ (2004–2020) (Google Trends)
Abbildung 15 Internationale Fachpublikationen (2001–2020)
Abbildung 16 Summe der internationalen Fachpublikationen (2001–2020)
Abbildung 17 Internationale Fachpublikationen mit deutscher Autor*innenschaft (2001–2020)
Abbildung 18 Summe der internationalen Fachpublikationen mit deutscher Autor*innenschaft (2001–2020)
Abbildung 19 Fördersummen durch den Bund (2001–2022)
Abbildung 20 Gesamtfördersumme durch den Bund (2001–2022)
Abbildung 21 Anzahl an öffentlichen Veranstaltungen (2001–2020)
Abbildung 22 Summe der öffentlichen Veranstaltungen (2001–2020)
Abbildung 23 Anzahl an DFG-geförderten Projekten (2001–2020)
Abbildung 24 Summe der DFG-geförderten Projekte (2001–2020)
Abbildung 25 Anzahl an pro Jahr beginnenden DFG-geförderten Projekten (2001–2020)
Abbildung 26 Summe der begonnenen DFG-Förderungen (2001–2020)
Abbildung 27 Anzahl EU-geförderter Forschungsprojekte in FP6/FP7/Horizon 2020
Tabelle 1 Problemfelder im Bereich der Gentechnologien in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

Kapitel 26: Angela Osterheider, Melanie Leidecker-Sandmann, Sarah Kohler, Volker Stollorz, Meik Bittkowski, Yannick Milhahn und Markus Lehmkuhl

Expert*innen auf dem Gebiet der SynBio. Eine Recherche unter Anwendung des Expert-Explorers

Abbildung 1 Screenshot nach Abschluss des Suchvorgangs im ExpertExplorer des Science Media Center Germany (SMC)
Abbildung 2 Anzahl der Publikationen auf dem Gebiet der SynBio (2013–2018)*
Tabelle 1 Top Five der Expert*innen (nach Anzahl der Publikationen, 2013–2020, in Deutschland tätig)
Tabelle 2 Top Five der Expert*innen (nach Anzahl der Zitationen, 2013–2020, in Deutschland tätig)

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

27.2 Autorinnen und Autoren

Karla Alex – Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Sektion Translationale Medizinethik, im Projekt COMPASS-ELSI (DFG) zur Genom- und Epigenom-Editierung in der Medizin.

Dr. Sina Bartfeld – Professorin für Medizinische Biotechnologie an der Technischen Universität Berlin; Der Simulierte Mensch, www.Si-M.org; Nachwuchsgruppenleiterin am Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) und dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB), Julius-Maximilians-Universität Würzburg; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Dr. Meik Bittkowski – Leiter Forschung und Entwicklung des Science Media Center Germany (SMC).

Prof. Dr. Inge Broer – Leiterin der Professur Agrobiotechnologie und Begleitforschung zur Bio- und Gentechnologie an der Universität Rostock im Ruhestand.

Lorina Buhr – Wissenschaftliche Mitarbeiterin im BMBF geförderten Projekt HiGHmed am Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universitätsmedizin Göttingen.

Prof. Dr. Stephan Clemens – Professor für Pflanzenphysiologie und Gründungsdekan der Fakultät für Lebenswissenschaften: Lebensmittel, Ernährung und Gesundheit, Universität Bayreuth; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Wolfgang van den Daele – Bis 2005 Professor für Soziologie an der Freien Universtät Berlin und bis 2006 Direktor der Abteilung „Zivilgesellschaft und transnationale Netzwerke" des Wissenschaftszentrums Berlin für Sozialforschung (WZB).

Prof. Dr. Hans-Georg Dederer – Inhaber des Lehrstuhls für Staats- und Verwaltungsrecht, Völkerrecht, Europäisches und Internationales Wirtschaftsrecht an der Universität Passau; Mitglied der Ständigen Senatskommission der DFG zu Grundsatzfragen der Genforschung.

Prof. Dr. Tobias J. Erb – Direktor des Max-Plack-Instituts für terrestrische Mikrobiologie, Marburg; Professor für Mikrobiologie an der Philipps-Universität Marburg; Mitglied der Jungen Akademie der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften 2013–2018; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Dr. h. c. Heiner Fangerau – Direktor und Lehrstuhlinhaber des Instituts für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Centre Health and Society, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Boris Fehse – Leiter der Forschungsabteilung Zell- und Gentherapie, Laborleiter, Klinik für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Präsident e.o. der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie; Sprecher der IAG *Gentechnologiebericht.*

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Dr. Nina Gasparoni – Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe für Genetik/Epigenetik an der Universität des Saarlandes.
Dr. Jürgen Hampel – Akademischer Mitarbeiter am Lehrstuhl für Technik- und Umweltsoziologie am Institut für Sozialwissenschaften, Universität Stuttgart; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*
Louise Herde – Studentische Hilfskraft der IAG *Gentechnologiebericht*.
Prof. Dr. Ferdinand Hucho – Emeritierter Professor für Biochemie, Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; stellvertretender Sprecher der IAG *Gentechnologiebericht*.
Dr. Ali Jawaid – Junior Gruppenleiter „Translational Epigenetics- Laboratory of Neuroepigenetics" am Institut für Hirnforschung an der Universität Zürich, Schweiz.
Aida Khachatryan – Studentische Hilfskraft der IAG *Gentechnologiebericht.*
Dr. Sarah Kohler – Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Karlsruher Institut für Technologie (KIT).
Dr. Alma Kolleck – Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB).
Prof. Dr. Martin Korte – Leiter des Zoologischen Instituts und Professor für Zelluläre Neurobiologie, Technische Universität Braunschweig; Leitung der Forschungsgruppe für Neuroinflammation und Neurodegeneration am Helmholtz-Institut für Infektionsforschung Braunschweig; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*
Prof. Dr. Cordula Kropp – Leiterin des Lehrstuhls für Soziologie mit dem Schwerpunkt Risiko- und Technikforschung an der Universität Stuttgart; Direktorin des Zentrums für Interdisziplinäre Risiko- und Innovationsforschung der Universität Stuttgart (ZIRIUS).
Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch – Emeritierter Direktor des Instituts für Geschichte der Medizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Mitglied der Leopoldina; Universitätsprofessor honoris causa an der Beijing Foreign Studies University; ebda. Distinguished Professor for Global History/School for History.
Prof. Dr. Markus Lehmkuhl – Leiter des Lehrstuhls für Wissenschaftskommunikation in digitalen Medien am Karlsruher Institut für Technologie (KIT).
Dr. Melanie Leidecker-Sandmann – Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Karlsruher Institut für Technologie (KIT).
Prof. Dr. Annette Leßmöllmann – Prodekanin der Fakultät für Geistes- und Sozialwissenschaften und Studiendekanin Wissenschaft – Medien – Kommunikation am Karlsruher Institut für Technologie (KIT).

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Prof. Dr. Isabelle M. Mansuy – Professorin für Neuroepigenetik an der Universität Zürich und der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH); Co-Direktorin des Hirnforschungsinstituts der Universität Zürich und stellvertretende Leiterin des Instituts für Neurowissenschaften an der ETH.

Dr. Lilian Marx-Stölting – Wissenschaftliche Mitarbeiterin der IAG *Gentechnologiebericht.*

Andreas Merk – Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Dr. Molnár-Gábor an der Heidelberger Akademie der Wissenschaften.

Yannick Milhahn – Studentischer Mitarbeiter an der Technischen Universität Berlin.

Dr. Fruzsina Molnár-Gábor – Arbeitsgruppenleiterin an der Heidelberger Akademie der Wissenschaften (BioQuant-Zentrum) und Lehrbeauftragte an der Juristischen Fakultät und am interdisziplinären Marsilius-Kolleg der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; Mitglied der Jungen Akademie der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; Mitglied des Akademie-Kollegs an der Heidelberger Akademie der Wissenschaften.

Prof. Dr. Stefan Mundlos – Professor für Medizinische Genetik und Direktor des Instituts für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité Berlin; Externes wissenschaftliches Mitglied und Gruppenleiter der Forschungsgruppe Entwicklung & Krankheit am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Staffan Müller-Wille – Universitätsdozent für die Geschichte der Lebens-, Human- und Erdwissenschaften, Universität Cambridge, UK, Abteilung für Geschichte und Philosophie der Wissenschaften; Honorarprofessur am Institut für Medizingeschichte und Wissenschaftsforschung der Universität zu Lübeck.

Angela Osterheider – Referentin bei der Berlin University Alliance Objective 2 – Fostering Knowledge Exchange; Doktorandin am Institut für Publizistik- und Kommunikationswissenschaft, Freie Universität Berlin.

Anja Pichl – Wissenschaftliche Mitarbeiterin der IAG *Gentechnologiebericht*; Doktorandin am Institut für Philosophie, Freie Universität Berlin.

Prof. Dr. Barbara Prainsack – Professorin für Vergleichende Politikfeldanalyse an der Fakultät für Sozialwissenschaften der Universität Wien.

Prof. Dr. Jens Reich – Emeritierter Professor für Molekularbiologie am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin und an der Humboldt-Universität zu Berlin; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Marlen Reinschke – Studentische Hilfskraft der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Ortwin Renn – Wissenschaftlicher Direktor am Institut für Transformative Nachhaltigkeitsforschung (IASS) in Potsdam; Inhaber des Lehrstuhls „Technik- und Umweltsoziologie" an der Universität Stuttgart; Honorar- und Ehrenprofessor in Stavanger, Beijing und München; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften und der Leopoldina.

Prof. Dr. Hans-Jörg Rheinberger – Emeritiertes wissenschaftliches Mitglied und ehemaliger Direktor am Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte in Berlin; Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften; Mitglied der Leopoldina; Ehrendoktorwürde der ETH Zürich.

Dr. Arnold Sauter – Stellvertretender Leiter des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB).

Hannah Schickl – Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Koordinatorin der IAG *Gentechnologiebericht*; Doktorandin am Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.

Prof. Dr. Silke Schicktanz – Professorin für Kultur und Ethik der Biomedizin sowie stellvertretende Direktorin des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin, Universitätsmedizin Göttingen; Vorstandsmitglied der Akademie für Ethik in der Medizin; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht*.

Volker Stollorz – Geschäftsführer des Science Media Center Germany (SMC); Wissenschaftsjournalist.

Constanze Störk-Biber – Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für interdisziplinäre Risiko- und Innovationsforschung (ZIRIUS) der Universität Stuttgart.

Prof. Dr. Jochen Taupitz – Geschäftsführender Direktor des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim (IMGB); Seniorprofessor für Bürgerliches Recht, Zivilprozessrecht, internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung der Universität Mannheim; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Jörn Walter – Professor für Genetik, Universität des Saarlandes; Mitglied der Academia Europaea, London; Stellv. Vorsitzender des Internationalen Humanen Epigenom Konsortiums IHEC; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Prof. Dr. Dr. Eva C. Winkler – Heisenbergprofessorin für Translationale Medizinethik an der Universität Heidelberg; Oberärztin in der Medizinischen Onkologie am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg; Mitglied im Vorstand der Akademie für Ethik in der Medizin; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND

Prof. Dr. Martin Zenke – Direktor des Instituts für Biomedizinische Technik – Zellbiologie, Universitätsklinikum der RWTH Aachen und Professor am Helmholz-Institut für Biomedizinische Technik, RWTH Aachen; Mitglied der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES), Robert Koch-Institut (RKI) Berlin; Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht.*

Dr. Michael M. Zwick – Akademischer Mitarbeiter am Lehrstuhl für Technik- und Umweltsoziologie an der Universität Stuttgart.

https://doi.org/10.5771/9783748927242 https://www.inlibra.com/de/page/agb - Open Access - (cc) BY-NC-ND