

2. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

2.1 Themenbereich Epigenetik

Biologischer Hintergrund und Bedeutung für die Gen- und Biotechnologie

Die Epigenetik ist ein wichtiges Zukunftsthema der Lebenswissenschaften mit einer besonderen Bedeutung für die rote und grüne Biotechnologie, für die Züchtung und die Medizin. Epigenetische Mechanismen steuern in allen höheren Organismen Entwicklungs- und Vererbungsprozesse. Die Analyse epigenetischer Mechanismen auf organischer Ebene liefert neue konzeptionelle Erklärungen für umweltbedingte Einflüsse und „nicht-mendelsche“ Aspekte der Vererbung. Auf zellulärer Ebene erlauben sie tiefe Einblicke in die Gensteuerung und deren Fehlfunktion bei Erkrankungen. Beide Ebenen epigenetischer Mechanismen haben große praktische Auswirkungen auf aktuelle Forschungs- und Anwendungsfragen. In der Pflanzenbiologie spielen sie insbesondere bei Vererbungsprozessen und der Genomsteuerung eine Rolle. Ebenso müssen sie bei der Herstellung und Qualitätskontrolle von Stammzellen berücksichtigt werden. In der Gendiagnostik sind sie unerlässlich, wenn es um die Früherkennung und Eingrenzung von Veränderungen geht. Auch bei der Erforschung von komplexen und chronischen Erkrankungen oder der Gestaltung neuer Therapieformen zeigt sich zunehmend die Relevanz epigenetischer Mechanismen.

Epigenetik und Umwelteinflüsse

Die individuelle Ausprägung der genetischen Grundkonstitution eines Organismus wird durch Umweltfaktoren und Lebensführung beeinflusst. Im Menschen deuten Vergleichsstudien darauf hin, dass es individuelle epigenetische Unterschiede in Genomen gibt. Es wird vermutet, dass es einen Zusammenhang zwischen individueller Lebensführung, Umwelteinflüssen und epigenetischen Veränderungen gibt. Bislang fehlen jedoch ausreichend umfassende, zuverlässige und mit hohen Qualitätsstandards erhobene Daten, die diese Thesen untermauern. Eindeutige Aussagen über die Bedeutung und das Ausmaß umweltbedingter epigenetischer Variation sind daher zurzeit noch

nicht zu treffen. Bisher veröffentlichte Daten werden jedoch vielfach herangezogen, um Alterungsprozesse, insbesondere altersabhängige Erkrankungen, die Entstehung von chronischen Krankheiten oder auch Persönlichkeitsmerkmale in den Zusammenhang mit epigenetischen Veränderungen zu stellen.

Die Techniken für eine umfassende, molekulare Analyse stabiler epigenetischer Veränderungen, zum Beispiel DNA-Methylierung, sind etabliert. Sie ermöglichen ein direktes Messen zellspezifischer Veränderungen in Individuen und können zur Abschätzung gesundheitlicher Risiken und Risikofaktoren genutzt werden. Hierzu sind gut kontrollierte, standardisierte und vergleichende Populationsstudien notwendig, wie sie zum Beispiel im Rahmen der „Nationalen Kohorte zur Erforschung von Volkskrankheiten, ihrer Früherkennung und Prävention“ durchgeführt werden sollen.

Epigenomforschung

Die Entwicklung hochsensitiver Verfahren zur Darstellung epigenetischer Modifikationen ermöglicht erst seit wenigen Jahren die funktionelle Kartierung der genetischen Information im zellulären Kontext. In Verbindung mit modernen Hochdurchsatz-Sequenzierungs-Methoden können epigenetische Modifikationen einzelner Zelltypen basengenau vermessen werden. Hochauflösende Epigenomkarten bieten tiefe Einblicke in die molekulare Steuerung zellulärer Vorgänge und die Unterscheidung gesunder und kranker Zustände. Im gegenwärtigen Fokus der weltweiten Epigenomforschung stehen Erkrankungen der Blutzellen (Leukämien), chronisch entzündliche (Morbus Crohn) und metabolische (Adipositas) Erkrankungen, neuro- (Alzheimer, Parkinson) und muskulär (Dystrophien) degenerative Erkrankungen sowie Autoimmunitätskrankungen (Psoriasis, Rheuma), bei denen sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren eine Rolle spielen.

Die Epigenomforschung wird in den kommenden Jahren wesentliche neue Erkenntnisse für das Verständnis dieser hochkomplexen Erkrankungen bringen. Das internationale humane Epigenomkonsortium IHEC erstellt hierzu einen Katalog gesunder und erkrankter Zellen des menschlichen Körpers. Diese hochauflösenden Epigenomkarten werden der wissenschaftlichen Gemeinschaft als Referenzdaten für Vergleichsstudien zur Verfügung gestellt. *Deutschland leistet als Partner in IHEC einen wesentlichen Beitrag für die Schaffung dieser Grundlagen der vergleichenden Epigenomforschung. Es wird notwendig sein, diese neue Forschungsaktivität national und international stärker zu vernetzen und die Anwendung für die Diagnostik vieler Krankheitsbilder zu fördern.*

Epigenetische Vererbung

Es gibt Hinweise, dass epigenetische Veränderungen in begrenztem Umfang über mehrere Generationen vererbt werden können. Die Möglichkeit transgenerationaler epigenetischer Vererbung würde die Gesundheitsforschung (vor allem in Fragen der Gesundheitsprävention) und der Biotechnologie (vor allem der Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft) nachhaltig beeinflussen. Bislang sind die hierzu vorliegenden Studien nur bedingt aussagekräftig, auch wenn ihre Ergebnisse häufig diskutiert werden. *Es ist dringend notwendig, transgenerationale Phänomene genauer zu untersuchen, um hier zu seriösen und klaren Aussagen zu gelangen.*

Epigenetik und medizinische Diagnostik

Die Entwicklung neuer epigenetischer Test- und Therapieverfahren steht zunehmend im Fokus der biomedizinischen und pharmazeutischen Forschung. Epigenetische Diagnostik – zurzeit vor allem von Krebs – ist bereits ein integraler Bestandteil der klinisch-medizinischen Praxis (Früherkennung und Stratifizierung von Therapieansätzen in Leukämien und Gehirntumoren). Zudem werden neue epigenetisch-therapeutische Ansätze (Enzym-Hemmung, Enzym-Stimulation) entwickelt, die zur Behandlung schwerer Erkrankungen wie Krebs eingesetzt werden. *Die Entwicklung neuer epigenetisch basierter Verfahren birgt große Potenziale für die personalisierte und krankheitsdifferenzierende Diagnose und Behandlung von Erkrankungen. Epigenetische Verfahren werden in Zukunft ein Bestandteil der Gesundheitsversorgung und -vorsorge in Deutschland sein.*

Epigenetik und Stammzellen

Stammzellen – insbesondere induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) – werden eine bedeutende Rolle in der regenerativen Medizin, der medizinischen Diagnostik und der pharmazeutischen Wirkstoffforschung spielen. Stammzellfunktionen sind eng mit epigenetischer Kontrolle verbunden. Die Reprogrammierung von somatischen Zellen zu Stammzellen wird von umfangreichen epigenetischen Umbauprozessen begleitet. Die präzise epigenetische Charakterisierung pluripotenter Stammzellen wird ein Schlüssel für ihre Qualitätskontrolle (Differenzierung) und ihre Anwendung sein. Die Kenntnis und Steuerung epigenetischer Prozesse werden zudem an Bedeutung gewinnen für die Gewinnung qualitativ hochwertiger multifunktionaler Stammzellen. *Die Bedeutung epigenetischer Prozesse für die Stammzellbiologie und die regenerative Medizin muss mehr ins Zentrum der Forschung und der Qualitätsteuerung gerückt werden. Die interdisziplinäre Erforschung von Epigenetik und Stammzellbiologie sollte weiterhin verstärkt gefördert werden.*

Epigenetik und Ethik

Die Entdeckung epigenetischer Mechanismen ermöglicht der modernen Genetik ein erweitertes Verständnis für Vererbungsprozesse und die individuelle Ausgestaltung vererbter Information. Der Umgang mit epigenetischen Daten, ihre Interpretation und die Abschätzung ihres tatsächlichen Inhalts sowie der damit verbundene (notwendige) Persönlichkeitsschutz werden ein wesentlicher Aspekt des wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Diskurses sein. Es wird dabei auch um Fragen gehen, inwieweit sich unsere individuelle Lebensgestaltung auf epigenetische Phänomene und damit auf die Gesundheit und unser Wohlergehen auswirkt, sowie um die Frage, in welchem Maß es eine epigenetische Verantwortung des Individuums für die Gestaltung der Lebensumstände nachfolgender Generationen gibt. *Die mit epigenetischen Beobachtungen verbundenen biowissenschaftlichen, bioethischen, rechtlichen und soziologischen Fragen sollten einem kritischen wissenschaftlichen Diskurs unterzogen werden und durch einen frühzeitigen Dialog von Wissenschaft und Öffentlichkeit begleitet werden.*

2.2 Themenbereich Gendiagnostik

Entwicklung des Forschungsfeldes

Seit dem Erscheinen des „Zweiten Gentechnologieberichts“ im Jahre 2009 hat die Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik für die medizinische Praxis weiter zugenommen. Wie seinerzeit vorhergesagt, löst die komparative genomische Hybridisierung (Array-CGH-Analyse) die konventionelle lichtmikroskopische Untersuchung von Chromosomen zunehmend ab; in manchen Ländern ist dieser Prozess schon weitgehend abgeschlossen. Mittels Array-CGH, die 2013 als anerkannte diagnostische Methode in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen worden ist, lassen sich auch submikroskopische Veränderungen der Chromosomenstruktur – sogenannte Copy Number Variants (CNVs) – erkennen. Durch vergleichende Untersuchung erkrankter und gesunder Personen sind bereits mehrere hundert krankheitsassoziierte CNVs identifiziert worden. Darunter befinden sich viele, die zwar nicht ausschließlich, jedoch viel häufiger bei bestimmten Krankheiten vorkommen und mit einem signifikant erhöhten Krankheitsrisiko einhergehen.

Seit 2009 hat sich die Genomforschung wieder verstärkt den monogenen Krankheiten zugewandt. Nicht zuletzt durch die Verwendung von Sequenzierungsmethoden der nächsten Generation („next generation sequencing“, NGS; auch: Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung, HDS) hat sich die Zahl identifizierter Gene, deren Defekte monogenen Krankheiten zugrunde liegen, bis Mitte 2014 auf aktuell über 4000 verdoppelt. Schätzungen zufolge könnten jedoch Mutationen in zwei Drittel aller >20.000 menschlichen

Gene zu monogenen Krankheiten führen, was bedeuten würde, dass bisher kaum mehr als 30 Prozent aller relevanten Krankheitsgene identifiziert sind.

Chancen der Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung für die klinisch-genetische Diagnostik

Durch systematische Genomsequenzierung bei Erkrankten und deren Familien und anschließendem Abgleich potenziell pathogener Sequenzvarianten mit den entsprechenden klinischen Befunden ist es im Prinzip möglich, die molekularen Ursachen aller monogen bedingten Krankheiten des Menschen zu identifizieren. Seit 2012 hat die HDS auch im Bereich der klinisch-genetischen Diagnostik weltweit Einzug erhalten. Deutschland hat hier erheblichen Nachholbedarf, obwohl dabei für das Gemeinwesen wichtige Belange auf dem Spiel stehen, wie die Qualität der Krankenversorgung und zukünftige Entwicklungen im Bereich der deutschen Pharmaindustrie. In der genetischen Diagnostik wird die Panelsequenzierung, das heißt die parallele HDS ausgewählter Gene, deren Defekte zu einem bestimmten Krankheitsbild führen, voraussichtlich schon bald einen breiten Raum einnehmen.

Die Kosten für die (Re-)Sequenzierung eines gesamten menschlichen Genoms sind im Januar 2014 auf wenig mehr als 1.000 US-Dollar gesunken. Gleichzeitig zeichnet sich ein internationaler Konsens zur Kommunikation unerwarteter Befunde („incidental findings“) ab, der den Betroffenen die Möglichkeit eröffnet, zwischen ihrem Recht auf Wissen und dem Recht auf Nichtwissen zu wählen. Damit ist Antwort auf zwei wichtige Bedenken gegeben, die noch bis vor kurzem gegen eine Einführung der Ganzgenomsequenzierung (Whole Genome Sequencing, WGS) als universalem diagnostischen Test ins Feld geführt wurden.

Die Einführung der Genomsequenzierung im Rahmen der genetischen Diagnostik wird die hergebrachte molekulargenetische Diagnostik erweitern und in vielen Bereichen ersetzen. Sie bietet die Möglichkeit zur Aufklärung bisher unbekannter Gendefekte und eröffnet weitreichende Chancen für Qualitätsverbesserungen im Bereich der genetischen Krankenversorgung bei gleichzeitiger Senkung der Kosten. Die gesetzlichen Vorgaben in Deutschland, die gegenwärtige Organisation der genetischen Krankenversorgung und die Bestimmungen zur Honorierung humangenetischer Leistungen berücksichtigen die Implikationen der technischen Entwicklung in diesem Bereich gegenwärtig nicht adäquat. Jedenfalls für seltene Erkrankungen ist die Konzentration der genetischen Diagnostik an wenigen ausgewiesenen universitären Zentren eine entscheidende Voraussetzung – nach dem Vorbild anderer europäischer Länder und im Einklang mit den Forderungen des Nationalen Aktionskomitees für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE). Auf die HDS-gestützte Diagnostik trifft dies in besonderem Maße zu.

Voraussetzungen für die Implementierung der medizinischen Genomsequenzierung in Deutschland

Völlig überraschend ist es bereits wenige Monate nach der Einführung neuer Höchstdurchsatz-Sequenziersysteme weltweit zu einer Überkapazität auf dem Gebiet der Genomsequenzierung gekommen, weshalb Betreiber solcher Systeme dazu übergegangen sind, die Sequenzierung menschlicher Genome zu Selbstkosten anzubieten. Aufgrund der wachsenden Zahl neu installierter „Sequenzierungsfabriken“ ist eine Umkehr dieses Trends nicht zu erwarten, und die Genomsequenzierung ist damit auf dem Wege, zu einer kommerziellen Dienstleistung zu werden. Diese Entwicklungen scheinen die Richtigkeit von Empfehlungen zur Gründung eines nationalen Zentrums für medizinische Genomsequenzierung infrage zu stellen. Dennoch dürfte es geboten sein, sich auch bei der Erzeugung von Sequenzrohdaten nicht vollständig von kommerziellen, international operierenden Firmen abhängig zu machen.

Staatliche Maßnahmen zur Verbesserung der genetischen Diagnostik und Krankenversorgung in Deutschland sollten daher Investitionen in die Infrastruktur für die Genomsequenzierung einschließen, trotz der hohen Beschaffungskosten und der kurzen technischen Halbwertszeit derartiger Systeme. Unabhängig davon gibt es starke Argumente für eine Schaffung ausgewiesener Zentren für die bioinformatische Analyse von Genomsequenzen und ihre medizinische Interpretation – auch im Hinblick auf den Schutz dieser Daten und die Notwendigkeit einheitlicher Qualitätsstandards bei der Indikationsstellung und Beratung.

Die sichere Erkennung pathogenetisch relevanter Sequenzvarianten und ihre Abgrenzung gegenüber funktionell neutralen Polymorphismen ist noch immer ein schwieriges Problem, welches sich nur nach und nach lösen lässt. *Dabei kommt der Etablierung einer nationalen Datenbank für pathogenetisch relevante Sequenzvarianten und damit korrelierte klinische Befunde eine Schlüsselrolle zu. Auch auf diesem Sektor wäre es angezeigt, sich nicht ausschließlich auf parallele Initiativen anderer Länder zu verlassen. Vielmehr sollte zunächst eine obligatorische Speicherung aller in Deutschland erhobenen, potenziell klinisch relevanten Sequenzdaten angestrebt werden, ohne dabei das Ziel einer weltweiten Verknüpfung dieser Daten aus den Augen zu verlieren, die für die Aufklärung aller medizinisch relevanten Varianten des Menschen und das Verständnis der Genomfunktion unverzichtbar ist.*

Große, an universitäre Kliniken angegliederte Zentren für seltene Krankheiten sind für die Qualitätssicherung und für die Auswertung genetischer Sequenzdaten besser aufgestellt als zum Beispiel einzelne niedergelassene Humangenetiker, auf die in Deutschland ein Großteil aller relevanten Patientenkontakte entfällt. Die Entwicklung neuer Kooperationsformen zwischen diesen Zentren und den niedergelassenen Humangenetikern ist daher von großer Wichtigkeit. Als natürliche Partner der zentra-

len Datenbank und möglicher Referenzzentren für niedergelassene Humangenetiker kommt solchen Zentren für seltene Krankheiten daher eine Schlüsselrolle zu. *Strukturell wie personell verlangt dies jedoch eine Verstärkung universitärer Zentren für medizinische Genetik, auch im Hinblick auf den ausgeprägten Mangel an umfassend ausgebildeten Humangenetikern.*

Die aktuellen Entwicklungen deuten auf grundlegende Umstellungen im Bereich der DNA-basierten Diagnostik hin. Viele Argumente und die Ergebnisse laufender internationaler Studien lassen erwarten, dass die Genomsequenzierung bereits in naher Zukunft als diagnostisches Standardverfahren zur umfassenden Erkennung bekannter genetischer Risiken eingeführt werden wird. Damit wird sie schon bald die heutige Praxis ersetzen, klinische Verdachtsdiagnosen nacheinander mithilfe spezifischer molekularer Tests auszuschließen, die oft erst nach Jahren oder sogar nie zur richtigen Diagnose führt.

2.3 Themenbereich Stammzellen

Dynamische Entwicklung

Die Stammzellforschung ist ein besonders dynamisches Forschungsgebiet und verbindet viele Wissenschaftsdisziplinen, von der Grundlagenforschung der Zell-, Molekular- und Entwicklungsbiologie über Materialwissenschaften und das Tissue Engineering bis hin zu klinischen Fächern. Das Besondere an Stammzellen ist, dass sie sich fast unbegrenzt teilen können und dass sie spezialisierte und je nach Stammzelltyp unterschiedliche, klinisch relevante Zellen bilden können. Es gibt eine Vielzahl von Stammzelltypen, die zum Teil große Chancen für zukünftige Therapien unterschiedlicher Krankheiten bieten. Die Grundlagenforschung findet nach wie vor weitgehend unter Verwendung tierischer Zellen statt. Die direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen ist nicht in jedem Fall gegeben. Die folgenden Aussagen beziehen sich im Wesentlichen auf humane Stammzellen.

Adulte Stammzellen

Als „adulte Stammzellen“ oder auch „gewebespezifische“ oder „somatische Stammzellen“ werden Stammzellen bezeichnet, die für die Regeneration von Geweben sorgen und nur Zellen einer bestimmten Entwicklungslinie bilden können, etwa Blutzellen. Blutbildende Stammzellen sind der am besten erforschte Stammzelltyp. Die Transplantation von Blutstammzellen ist ein seit Jahrzehnten etabliertes und gut erprobtes Behandlungsverfahren in der Medizin, zum Beispiel bei Blutkrebserkrankungen. Ein weiteres wichtiges Beispiel für adulte Stammzellen sind mesenchymale Stammzellen

(Bindegewebsstammzellen), die jetzt zur Behandlung von Knochen- und Knorpeldefekten klinisch erprobt werden.

Embryonale Stammzellen

Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) werden aus der inneren Zellmasse von Embryonen zwischen dem vierten und fünften Tag nach der In-vitro-Befruchtung, also in einem sehr frühen Entwicklungsstadium (Blastozystenstadium) gewonnen. ES-Zellen können alle Zelltypen, aus denen der Körper aufgebaut ist, bilden und werden daher als pluripotent bezeichnet. Sie können auch aus Embryonen gewonnen werden, die durch Zellkerntransfer („Dolly-Methode“) erzeugt wurden („therapeutisches Klonen“). Bis zur routinemäßigen Anwendung von aus ES-Zellen abgeleiteten Zellen ist es jedoch noch ein weiter Weg.

Induzierte pluripotente Stammzellen

Relativ neu ist die Erzeugung von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) durch die Reprogrammierung bereits differenzierter Körperzellen. Dieser Ansatz wurde 2012 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Es können so ES-zellähnliche Zellen hergestellt werden, ohne dass dies zum Verbrauch von Embryonen führt. Derartige iPS-Zellen können beliebig vermehrt und im Prinzip in alle Zelltypen des Körpers differenziert werden. Damit können patienten- und krankheitsspezifische Zellen hergestellt werden, die für Studien zur Krankheitsentstehung, Medikamentenentwicklung und regenerativen Therapie verwendet werden.

Durch die breite und weltweite Anwendung der iPS-Reprogrammierungsmethode erlebten die grundlagen- wie translationalorientierten Stammzelldisziplinen in den vergangenen Jahren einen großen Erkenntnisprung. Zusammen mit dem Einsatz neuer Hochdurchsatztechniken und dem intensiven Einsatz der Bioinformatik gibt es heute ein umfassendes und tiefes molekulares Verständnis des pluripotenten Zustands.

Wachsende Bedeutung

Der im Berichtszeitraum erzielte Erkenntnisgewinn mit adulten und pluripotenten Stammzellen sowie Erfolge in der stammzellbasierten Therapie weisen darauf hin, dass die Stammzellforschung zukünftig weiter an Bedeutung gewinnen wird. Die blutbildenden Stammzellen werden seit Jahrzehnten routinemäßig und erfolgreich klinisch verwendet und haben einen festen Platz in der medizinischen Therapie. Auch mesenchymale Stammzellen werden jetzt klinisch erprobt und sind an der Schwelle zur routinemäßigen Anwendung. Therapien mit pluripotenten Zellen befinden sich in der Entwicklung, insbesondere im Ausland, sind aber bisher nicht verfügbar. Die Anwendung

von aus humanen ES-Zellen gewonnenen Zellen in der medizinischen Therapie außerhalb der Forschung ist in Deutschland durch das Stammzellgesetz verboten.

Patientinnen und Patienten setzen große Hoffnungen in die Stammzellforschung zur Behandlung von bisher nicht oder nur ungenügend therapierbaren Erkrankungen. Generell sollte die Entwicklung neuer Therapien in der translationalen Medizin von „bench to bedside“ (also vom Labor in die Klinik) erfolgen. Bevor neue Methoden am Menschen angewendet werden, müssen sie auf wissenschaftlich fundierten Erkenntnissen beruhen. Ein leichtfertiger Umgang mit Stammzellen und die Applikation von ungenügend charakterisierten Stammzellpopulationen in Patienten sind unverantwortlich und gefährlich. Hier sind eine evidenzbasierte regenerative Medizin und solide klinische Studien unabdingbar.

Rechtliche Situation

Die Verwendung adulter Stammzellen ist ethisch und rechtlich wenig umstritten. In der Öffentlichkeit hat diese Form der Stammzellforschung ein positives Image. Dies gilt auch für die Forschung an iPS-Zellen. Die Gewinnung von humanen ES-Zellen ist hingegen in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) verboten. Der Import und die Forschung mit im Ausland hergestellten ES-Zelllinien sind jedoch unter bestimmten Umständen und mit Auflagen nach dem Stammzellgesetz (StZG) möglich.

iPS-Zellen können ES-Zellen nicht ersetzen, da sich beide Zelltypen unterscheiden. Da weiterhin offen ist, welcher Stammzelltyp für welche Anwendung am besten geeignet sein wird, bleibt die parallele Erforschung der unterschiedlichen Stammzelltypen unverzichtbar. Die Verwendung humaner ES-Zellen ist in Deutschland nur in Ausnahmefällen und dann nur für Forschungszwecke erlaubt; die strenge Gesetzgebung verhindert bisher eine therapeutische Anwendung in Deutschland. Wenn klinische Versuche, wie sie im Ausland bereits durchgeführt werden, in erfolgreiche Therapien münden, wird der deutsche Gesetzgeber vor der Frage stehen, ob er sie Patientinnen und Patienten im Inland vorenthalten kann. Auch die weiteren Restriktionen des Stammzellgesetzes müssen kritisch hinterfragt werden. Dies betrifft zum Beispiel die Stichtagsregelung oder das Verbot, Stammzellen zu verwenden, die aus PID-Embryonen gewonnen wurden.

Forschungsförderung

In der Stammzellforschung gibt es weiterhin zahlreiche grundlagenwissenschaftlich orientierte Fragen, deren Beantwortung Voraussetzung für eine breite, effektive und sichere klinische Anwendung von Stammzellen ist. Hierfür sind multidisziplinäre An-

strengungen notwendig. Aufgrund ihres großen medizinischen Potenzials sollten die verschiedenen Bereiche der Stammzellforschung nachhaltig gefördert werden.

2.4 Themenbereich somatische Gentherapie

Technologieentwicklung und -anwendung

Nach einzelnen Rückschlägen Ende der 1990er-Jahre hat sich die Forschung zur somatischen (auf Körperzellen bezogenen) Gentherapie seit einigen Jahren konsolidiert. Auch heute noch bedarf die somatische Gentherapie – wie jede medizinische Maßnahme – einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung.

Die *präklinische* Forschung konzentriert sich weiterhin vor allem auf die Entwicklung effizienterer, sichererer Verfahren und Vektoren (Genfähren) für den Gentransfer. Obwohl eine große Vielfalt an Gentransfervektoren wie auch -methoden existiert, gibt es keinen singulären Vektor, der alle Kriterien eines „idealen Vektors“ erfüllt. Stattdessen eignen sich die einzelnen Vektoren jeweils unterschiedlich gut für definierte Anwendungen, sodass für viele Gentherapiestrategien ein jeweils optimaler Vektor definiert und hergestellt werden kann. In dem äußerst weiten Feld der Entwicklung klinisch relevanter Gentransferstrategien und -methoden sind zahlreiche deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aktiv.

Auch die *klinische* Gentherapie hat sich in den letzten Jahren, weitgehend unbemerkt von der Öffentlichkeit, vergleichsweise rasant entwickelt. Fortschritte wurden bei der Behandlung monogen verursachter Erbkrankheiten (Immunerkrankungen, Hämophilie, Blindheit, Stoffwechselerkrankungen) erzielt, für die oft keine oder nur sehr riskante Therapiealternativen existieren. Auch bei der dem Umfang nach bedeutsameren Gentherapie von Krebserkrankungen wurden bemerkenswerte Erfolge erzielt. Dies betrifft sowohl Ansätze zur direkten Eliminierung maligner (bösartiger) Zellen als auch zur Immuntherapie mit genetisch modifizierten Lymphozyten (Schutzzellen des Immunsystems). Auf allen Gebieten laufen internationale, oft multizentrische klinische Studien der Phasen II und III, welche die Effizienz der Gentherapie analysieren; dies geschieht oft bereits in sogenannten Blindstudien, das heißt im direkten unparteiischen Vergleich mit bisherigen Therapieoptionen. Als ein deutliches Zeichen für die klinischen Erfolge der Gentherapie kann auch der (Wieder-)Einstieg von Pharmafirmen in das Feld angesehen werden.

Forschung in Deutschland

Insgesamt konnte Deutschland seine führende Rolle im Bereich der Gentherapieforschung im Wesentlichen halten. Hierzu hat die Förderung mehrerer Verbundprojekte

durch nationale Geldgeber wie DFG und BMBF entscheidend beigetragen. Besonders bei der Vektorentwicklung machen sich die Verbindung grundlagenwissenschaftlicher mit Anwendungsforschung in vielen Instituten sowie die ausgezeichnete Vernetzung von Wissenschaftlern und Klinikern innerhalb Deutschlands sehr bezahlt. Die Förderung vernetzter Strukturen sollte daher unbedingt fortgesetzt werden. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Deutschland sind auch in internationalen Konsortien und im Rahmen der Sicherheitsanalyse internationaler Studien aktiv und leisten weiterhin wichtige Beiträge zum Beispiel in der Vektorentwicklung und der Sicherheitsforschung.

Hinsichtlich der Durchführung eigener *klinischer* Studien kam es in den letzten Jahren in Deutschland dagegen zu einem Stillstand. Obwohl Akteure in Deutschland auch in dieser Zeit, nicht zuletzt im Rahmen großer Forschungsverbünde, signifikante Beiträge zur Grundlagen- und translationalen Forschung geleistet haben, gelingt die Umsetzung in klinische Studien kaum. Es ist folglich davon auszugehen, dass Deutschland seinen dritten Platz hinsichtlich der Anzahl zugelassener Gentherapiestudien (hinter den USA und Großbritannien) in naher Zukunft verlieren wird. Grund hierfür sind sowohl die limitierten Mittel öffentlicher Geldgeber für solche Studien als auch die geringe Unterstützung von Seiten der Industrie in Deutschland. Eine weitere Ursache für die schleppende Translation der bisher noch konkurrenzfähigen Gentherapieforschung in klinische Studien ist zudem in den komplexen Regularien zu sehen. Diese führen dazu, dass sich die Durchführung akademischer klinischer Studien für die Universitätskliniken extrem aufwendig gestaltet, während zugleich die zunehmende Ökonomisierung der Hochschulmedizin kaum noch Raum für die Realisierung experimenteller Therapieansätze lässt. Zusammen genommen scheinen sich diese Negativfaktoren in zunehmendem Maße zu addieren und zu einem signifikanten Hemmnis für die Umsetzung der Innovationen der akademischen Gentherapieforschung in Deutschland zu werden.

Enhancement-Anwendungen und Keimbahntherapie

Nichttherapeutische Eingriffe in das menschliche Genom (sogenanntes genetisches Enhancement) sind derzeit vor allem im Zusammenhang mit Gendoping Gegenstand der Diskussion. Je geringer die therapeutische Dringlichkeit einer Maßnahme ist, desto stärker fallen die damit verbundenen Risiken ins Gewicht. Die im Einzelfall schwierige Abgrenzung von Therapie und Enhancement beziehungsweise Doping im Kontext gentherapeutischer Verfahren verlangt eine Intensivierung der ethischen Reflexion.

Die Keimbahntherapie ist nach § 5 Abs. 1 Embryonenschutzgesetz verboten. Der Gesetzgeber hat sein Verbot mit den irreversiblen Folgen der in der Experimentierphase zu erwartenden Folgen begründet. In der Tat ist bei gegenwärtigem Erkenntnisstand

nicht sicherzustellen, dass Modifikationen des Genoms ohne unerwünschte Nebenwirkungen möglich sind.

2.5 Themenbereich grüne Gentechnologie

Technologieentwicklung und -anwendung

Der weltweite und stetig zunehmende Anbau gentechnisch veränderter (transgener) Sorten konzentriert sich weiterhin überwiegend auf die vier Nutzpflanzenarten Soja, Mais, Baumwolle und Raps sowie auf die Merkmale Schädlingsresistenz und Herbizidtoleranz. Der Anteil von Pflanzen mit sogenannten „stacked traits“, also mehr als einem durch einen gentechnischen Eingriff vermittelten Merkmal, hat dabei in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Diese Entwicklung steht im Gegensatz zur Situation in Deutschland. Hier findet inzwischen kein kommerzieller Anbau transgener Pflanzen mehr statt.

International gesehen entwickelt sich das Forschungsgebiet der grünen Gentechnologie unverändert äußerst dynamisch, und Forscher arbeiten gegenwärtig an gentechnisch veränderten Pflanzen der zweiten und dritten Generation. Dabei handelt es sich um Pflanzen mit neuartigen Eigenschaften, die über die „klassischen“ Eigenschaften transgener Pflanzen der ersten Generation – Schädlingsresistenzen und Herbizidtoleranzen – hinausgehen. So werden etwa Kulturpflanzen mithilfe etablierter gentechnischer Verfahren entwickelt, die eine verbesserte Toleranz gegenüber Umweltstress – zum Beispiel Trockenheit – besitzen.

Flankiert werden diese Arbeiten durch eine umfassende Bestandsaufnahme der zellbiologischen und physiologischen Abläufe (z. B. Transkriptom-, Proteom- und Metabolomforschung) und die vollständige Sequenzierung einer wachsenden Anzahl von Pflanzengenomen. Durch vergleichende Analysen und mit starker Unterstützung durch die Bioinformatik werden zunehmend Genvarianten (Allele) mit definierten biologischen Funktionen assoziiert. Verstärkt und international an unterschiedlichen Standorten werden neue Techniken für die Analyse des pflanzlichen Wachstums (z. B. Bioimage Informatics) entwickelt und eingesetzt. Damit wird es möglich, die Bedeutung von Genen und Allelen für das Wachstum und die Biomasseakkumulation zunehmend besser zu verstehen, was wiederum der Pflanzenzucht zugutekommt. Deutschland ist – auch dank deutlicher Förderung durch das BMBF – in diesem Bereich am Aufbau von Phänotypisierungsplattformen beteiligt.

Darüber hinaus gibt es inzwischen eine Vielzahl unterschiedlicher neuer Methoden, die es erlauben, genetische Veränderungen von Pflanzen gezielter und besser kontrollierbar durchzuführen als bisher. Dazu gehören etwa die zielgenaue Ausschaltung ein-

zelner Gene oder die gezielte Genommodifikation mithilfe von Enzymen, die definierte DNA-Sequenzen erkennen und schneiden können. Mittels neuer molekularbiologischer Verfahren (TALENs, CRISPR-Cas, Chimeraplasten) kann die Erbinformation auch so modifiziert werden, dass dabei keine transgenen Pflanzen entstehen. Damit verwischen die Grenzen zwischen klassischer Züchtung, bei denen chemische oder physikalische (z. B. Strahlung) Methoden zur Veränderung der Erbinformation eingesetzt werden, und modernen Züchtungsverfahren.

Ein weiteres Beispiel sind sogenannte cisgene Pflanzen, die zwar mit gentechnischen Methoden hergestellt werden, für deren Herstellung jedoch ausschließlich auf arteigenes genetisches Material (bzw. das von kreuzbaren nahen Verwandten) zurückgegriffen wird, sodass keine natürlichen Artgrenzen überschritten werden.

Die Beiträge der Gentechnologie zur modernen Pflanzenzüchtung reichen somit weit über die Herstellung transgener Pflanzen hinaus. Gentechnische Verfahren haben auch wesentlich dazu beigetragen, das Wissen über einzelne Gene und ihre Bedeutung für den Phänotyp zu erweitern und die SMART-Breeding-Technologie (Präzisionszüchtung) zu etablieren, bei der genetische Informationen für die Züchtung genutzt werden, ohne gentechnische Veränderungen an den Pflanzen vorzunehmen.

Ebenso wie die verwendeten Methoden haben sich auch die Züchtungsziele ausdifferenziert: Trockentoleranz und Salztoleranz gehören ebenso dazu wie Resistenzen gegen Insekten und Krankheitserreger, verbesserte Nährstoffnutzung, Ertragssteigerung sowie Qualitätsverbesserungen für die Bereitstellung von Rohstoffen, Medikamenten (Plant-Made Pharmaceuticals) sowie Biotreibstoffen der zweiten Generation.

Solche und andere zukunftsorientierte Anwendungen der grünen Gentechnologie, wie eine verbesserte Nährstoffzusammensetzung und -nutzungseffizienz oder die Optimierung von Kulturpflanzen für den Anbau in Entwicklungs- und Schwellenländern sollten in Deutschland öffentlich gefördert und weiterentwickelt werden.

Forschung in Deutschland

Auf dem Gebiet der Pflanzenforschung ist Deutschland eines der führenden Länder und ist auch international sichtbar und konkurrenzfähig. Allerdings gilt dies nur für die Forschung unter Laborbedingungen. Freilandversuche sind in Deutschland kaum noch möglich und werden daher in der Regel im Ausland durchgeführt. Hierzu tragen die Überregulierung, die Haftungsrisiken und die verbreitete Zerstörung von Pflanzen in Freilandversuchen bei. Bei allem Respekt vor kritischen Haltungen zur grünen Gentechnologie ist die mutwillige Zerstörung weder ein legitimes Mittel des Protests noch rechtsstaatlich tolerierbar. Dass anwendungsbezogene Forschung fast ausschließlich

im Ausland stattfindet, ist ein großer Nachteil für deutsche Wissenschaftler und Firmen.

Die drohende Abkoppelung der deutschen Forschung von internationalen Forschungsprogrammen zur grünen Gentechnologie auf der Ebene der Anwendungsfor- schung gilt es ebenso zu verhindern wie die weitere Abwanderung der gewerblichen Forschung und der Nachwuchswissenschaftler/-innen ins Ausland, welche den dauer- haften Verlust wissenschaftlicher Expertise bedeutet.

Das wissenschaftliche und personelle Know-how auf dem Gebiet der grünen Gen- technologie muss als Motor zukünftiger Innovationen langfristig in Deutschland ge- sichert werden. Auch für die Risikobewertung gentechnisch veränderter Pflanzen, die aus anderen Regionen der Welt in die EU und nach Deutschland eingeführt werden, ist sicherzustellen, dass weiterhin hinreichend ausgebildetes Personal zur Verfügung steht. Hierfür und für die ökologische Sicherheitsforschung, bei der Deutschland zu den führenden Ländern gehört, sind Freilandexperimente unabdingbar.

Anbau

Lebensmittelhersteller und Lebensmittelhandel bieten aufgrund der verbreiteten öf- fentlichen Vorbehalte und wegen des organisierten gesellschaftlichen Drucks in Eu- ropa gegenwärtig fast keine Lebensmittel an, bei denen der Einsatz von gentechnisch veränderten Pflanzen ausgewiesen ist. Die Durchsetzung der Gentechnik im Lebens- mittelbereich hängt sicher auch von der weiteren Entwicklung der Produkte der grü- nen Gentechnologie und dem Produktbedarf ab.

In Deutschland werden, anders als in vielen Ländern weltweit, gentechnisch ver- änderte Sorten in den nächsten Jahren keinen nennenswerten Anteil am Anbau ein- nehmen. Gleichzeitig findet die Gentechnik im Lebensmittelbereich sehr wohl auch in Deutschland Anwendung, zum Beispiel in Form von Lebensmittelzusatzstoffen aus gentechnisch veränderten Mikroorganismen oder als Futtermittel aus gentechnisch veränderten Pflanzen.

Zukünftige Bedeutung

Die Vielfalt der heute verfügbaren Methoden und Anwendungen sowie die im Berichts- zeitraum erzielten wissenschaftlichen Erfolge deuten darauf hin, dass die Bedeutung der Gentechnologie und molekularer Analyseverfahren für die Pflanzenzüchtung auch in den kommenden Jahren weiter erheblich zunehmen wird. Wie sich diese Entwick- lung auf den kommerziellen Anbau in Deutschland auswirken wird, ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt unklar. Viele der neuen Züchtungsmethoden werden als weniger problematische und besser akzeptierte Alternativen zur „klassischen“ Gentechnik und

den damit hergestellten transgenen Pflanzen gesehen und sind mit der Hoffnung verbunden, dass sie die ablehnende Haltung der europäischen Bevölkerung gegenüber der grünen Gentechnik ändern könnten. Ob die neuen Ziele und Wege tatsächlich zu einer besseren Akzeptanz bei Verbrauchern führen werden, bleibt jedoch offen.

Risikoabschätzung

Abstrakte Einwände gegen die Sicherheit der grünen Gentechnik können nicht als zentrales Argument gegen den Einsatz von Transformationstechniken bei Pflanzen herangezogen werden. Nach über einem Jahrzehnt ihrer Nutzung existiert kein Beleg dafür, dass zugelassene transgene Pflanzen besondere negative gesundheitliche Wirkungen besitzen. Anders lautende öffentliche Berichte konnten einer wissenschaftlichen Prüfung nicht standhalten. Mögliche ökologische Effekte ebenso wie potenzielle gesundheitliche Risiken sind wie bisher im Rahmen der Zulassung von gentechnisch veränderten Pflanzen für den Einzelfall zu überprüfen.¹ Dabei muss ausgeschlossen werden, dass ihr Anbau zur Verschärfung der ökologischen Probleme der heute üblichen Landwirtschaftspraxis führt.

Die umfangreiche wissenschaftliche Überprüfung möglicher Risiken durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat sich bewährt, und der wissenschaftlichen Qualität der Expertise ist keine konkrete Fehlerhaftigkeit vorzuwerfen. Das in der EU gültige Vorsorgeprinzip sollte nicht dazu missbraucht werden, den Einsatz von gentechnisch veränderten Pflanzen ohne konkrete wissenschaftliche Hinweise auf eine Gefährdung von Natur oder Mensch einzuschränken. Wenn die politische Entscheidungsfindung anderen Kriterien folgt, sollte dieses transparent gemacht werden.

2.6 Themenbereich synthetische Biologie

Fachliche Verortung

Der Sammelbegriff „synthetische Biologie“ bezeichnet gegenwärtig eine Vielzahl heterogener Forschungsprojekte und Forschungsansätze, deren gemeinsames Ziel es ist, biologische oder artifizielle Systeme auf biologischer Basis im Labor zu entwerfen, nachzubauen oder zu modifizieren. Diese technische Gestaltung soll auf verschiede-

¹ Die rechtliche Regelung der grünen Gentechnologie in Deutschland und im internationalen Vergleich wird im Themenband Grüne Gentechnologie der IAG *Gentechnologiebericht* ausführlich vorgestellt (Müller-Röber et al., 2013). Dort werden auch gesundheitliche und ökologische Risiken diskutiert.

nen Ebenen der Komplexität erfolgen – von einzelnen Molekülen bis hin zu kompletten Biosystemen.

Auch in den Reihen der involvierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler existiert derzeit kein Konsens über die Definition der synthetischen Biologie, über ihre Abgrenzungen und Bezugnahme zu verwandten Disziplinen und dabei insbesondere zur Gentechnologie, aber auch zur Systembiologie, Nanobiotechnologie, bioinspirierten Materialwissenschaft oder fachübergreifenden „converging technologies“.

In der Summe ist die Anwendung ingenieurwissenschaftlicher Konstruktionsprinzipien und eines entsprechenden „Denkstils“ für die Disziplin kennzeichnend („Ingenieurbiologie“). Das Forschungsanliegen ist somit nicht nur ein besseres Verständnis von biologischen Prozessen oder eine Überprüfung (system-)biologischer Modelle durch Nachbau, sondern auch die Entwicklung neuartiger biotechnischer Anwendungen. Die synthetische Biologie befördert Konzepte der Modularität, Standardisierung und Automation biotechnischer Fertigungsprozesse im Sinne rationaler Planbarkeit von Produktionszielen. Parallel zum Konzept systematischer Planung wird jedoch auch das Modell des lösungsorientierten Ausprobierens („tinkering“-Ansatz, Basteln) als innovative Strategie vertreten.²

Aktueller Stand der Forschung

Die dominierenden Forschungsbereiche sind gegenwärtig das genom-basierte Engineering von (Minimal-)Zellen, die Protozellenforschung, das Engineering von Stoffwechselwegen und die DNA-basierte Herstellung von technischen Objekten („DNA device design“). Je nach Konstruktionsverständnis wird hier von Top-down- oder Bottom-up-Ansätzen gesprochen.

Top-down-Ansätze arbeiten an der Vereinfachung existierender komplexer biologischer Systeme. Wichtige Strategien in diesem Bereich sind die Reduktion der Genomgröße, die Entwicklung von In-vitro-Plattformen und In-vivo-„Channelling“-Methoden (Kanalisation von spezifischen Funktionen oder Prozessen) sowie die Orthogonalisierung biochemischer Systeme (Herstellung von Systemen, die gezielt von biologischen Vorgaben abweichen). Am weitesten fortgeschritten ist die Gestaltung von Minimalzellen und -genomen. Dennoch kann selbst dieser Bereich auf seiner derzeitigen Entwicklungsstufe nur bedingt für theoretische Fragestellungen über die minimalen Voraussetzungen für zelluläres Leben herangezogen werden.

2 Die bestimmenden Konzepte und Ideale der Disziplin werden ausführlich im Themenband Synthetische Biologie der IAG *Gentechnologiebericht* vorgestellt (Köchy/Hümpel, 2012).

Bottom-up-Ansätze erzeugen synthetische Systeme hingegen aus einzelnen biologischen Komponenten durch schrittweise Steigerung der Komplexität. Die Protozellen-Forschung als prominentestes Beispiel setzt hier noch größtenteils die Tradition früherer Arbeiten zu selbstorganisierenden chemischen Systemen fort.

Von der im Zusammenhang mit der synthetischen Biologie medial häufig repetierten „Erschaffung von Leben im Labor“ ist die Forschung tatsächlich noch weit entfernt, obwohl in den letzten Jahren signifikante technische Fortschritte in einzelnen Forschungsbereichen gemacht worden sind. Die hohe Komplexität von biologischen Systemen verlangt hier die konsequente Weiterentwicklung von Modellen und Methoden, um biologische Systeme in Zukunft für biotechnologische Anwendungen sowohl funktional als auch robust planen und erzeugen zu können.

Chemisch-synthetische Ansätze und das Konzept der „genetischen Firewall“

Chemisch orientierte Ansätze in der synthetischen Biologie zielen auf die Umgestaltung von biologischen Systemen durch nicht-natürliche (nicht-kanonische) Moleküle oder Molekülteile. Das langfristige Ziel ist die Erzeugung von lebenden Zellen mit vererbaren chemischen Veränderungen auf DNA- und Proteinebene. Erste erfolgversprechende Forschungsprojekte zur künstlichen Evolution in Bakterien haben gezeigt, dass die gezielte Veränderung des genetischen Codes möglich ist. In Zukunft sind hier künstliche Zellen mit erweiterter Codierungskapazität oder auch mit gänzlich naturfremdem DNA-Code vorstellbar. Über diesen Forschungsansatz könnten gezielt alternative oder neuartige Substanzen in Zellen eingeschleust werden – die moderne organische Chemie bietet hier nahezu grenzenlose strukturelle Gestaltungsmöglichkeiten. Außerdem wären derartige orthogonale Systeme aufgrund der Universalität der DNA-Codierung von natürlichen Systemen genetisch isoliert. Diese Inkompatibilität würde den Transfer von genetischem Material zwischen synthetischen und natürlichen Organismen unterbinden und als „genetischer Schutzwall“ die biologische Sicherheit von gentechnisch veränderten Zellen erhöhen. Auf der anderen Seite würden auch solche modifizierten Systeme bei Freilassung in die Umwelt ökologischen und evolutionären Bedingungen unterliegen und etwa bei ihrem Einsatz für umwelttechnische Zwecke Bedingungen der Konkurrenz unterliegen. Da solche technisch modifizierten orthogonalen Systeme zudem reproduktiv, variabel und unter Selektionsbedingungen veränderbar wären, würden in diesem Fall unter dem Gesichtspunkt der Nichtrückholbarkeit formulierte Vorbehalte gelten.³

³ Ethische Fragen der Synthetischen Biologie werden detailliert im o. g. Themenband der Arbeitsgruppe diskutiert (Köchy/Hümpel, 2012).

