

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht:

Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Kristian Köchy, Bernd Müller-Röber, Jens Reich, Jochen Taupitz, Jörn Walter und Martin Zenke¹

Handlungsempfehlungen zu den Themenfeldern der IAG *Gentechnologiebericht*

Die Gentechnologien bergen auch 18 Jahre nach der Gründung der IAG *Gentechnologiebericht* eine große gesellschaftliche Sprengkraft bedingt durch eine hohe wissenschaftliche Dynamik, die immer stärker von der Grundlagenforschung in die Anwendung dringt. Neue Methoden zum Beispiel des Genome-Editings 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 Stammzellforschung, Epigenetik, Gendiagnostik, somatische Gentherapie, grüne Gentechnologie und synthetische Biologie. Nach knapp 20 Jahren Laufzeit der IAG werden im Folgenden die aktuell als zentral angesehenen Entwicklungen und darauf bezogene Handlungsempfehlungen für die behandelten Themenbereiche zusammengefasst.²

1. Handlungsempfehlungen zur Stammzellforschung

Bedeutung der Stammzellforschung

Die Stammzellforschung ist bereits seit einigen Jahren ein besonders dynamisches und zukunftssträchtiges Forschungsgebiet mit maßgeblichem Einfluss auf die biomedizinische Grundlagenforschung, Medizin und Medikamentenentwicklung. Das Besondere

¹ Das ehemalige Mitglied der IAG *Gentechnologiebericht* Nediljko Budisa ist Mitautor der aktualisierten Handlungsempfehlungen zur synthetischen Biologie.

² Die hier vorgestellten Handlungsempfehlungen basieren auf den Kernaussagen und Handlungsempfehlungen des dritten *Gentechnologieberichts* (Müller-Röber et al., 2015) sowie der Themenbände zur Epigenetik (Walter/Hümpel, 2017) und Stammzellforschung (Zenke et al., 2018). Für den vorliegenden vierten *Gentechnologiebericht* wurden sie von der IAG *Gentechnologiebericht* neu bearbeitet und aktualisiert.

an Stammzellen ist, dass sie sich erstens fast unbegrenzt teilen und vermehren sowie zweitens spezialisierte und je nach Stammzelltyp unterschiedliche Zellen bilden können. Mit diesen einzigartigen Eigenschaften unterscheiden sich Stammzellen von anderen Zellen in unserem Körper. 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 der befruchteten Eizelle (Zygote) besitzen die Fähigkeit, alle Zelltypen des Embryos inklusive der extraembryonalen Zellen (Plazenta) und somit einen ganzen Organismus hervorzu-bringen. 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 plu-ripotenten 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.

Stammzellbasierte Therapien und/oder Medikamente haben das Potenzial, den medizinischen und gesellschaftlichen Herausforderungen zu begegnen, die sich durch die in zunehmendem Maße alternde Gesellschaft ergeben. Eine exzellente Grundlagenforschung und klinische For-schung sind der Schlüssel für eine erfolgreiche Translation von stammzellbasierten Verfahren in die Klinik und sollten daher gezielt und langfristig gefördert werden. Dabei sollte die Stammzell-forschung in Deutschland fest in eine durch Prioritäten getragene Forschungspolitik implemen-tiert sein und es sollte ein ausgewogenes Verhältnis von grundlagen- und anwendungsorientier-ter Forschung angestrebt werden.

Genome-Editing von Stammzellen

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. In einem mehrstufigen Verfahren können Stamm-zellen in Zellkultur zuerst mithilfe von Genome-Editing-Verfahren modifiziert, dann vermehrt und in einem nächsten Schritt in den gewünschten Zelltyp differenziert wer-den. Genome-Editing wird unter anderem für die Herstellung von Krankheitsmodellen für die Medikamentenentwicklung genutzt. Auch ist die Rückführung von gentech-nisch modifizierten Stammzellen in den Körper im Rahmen somatischer Gentherapien grundsätzlich möglich.

Die neuen Techniken des Genome-Editings sollten konsequent und langfristig erforscht werden, da hier neue Möglichkeiten zur patientenspezifischen Therapie und Medikamentenentwicklung (personalisierte Medizin, auch „precision medicine“, Präzisionsmedizin) für bislang nicht therapierbare Erkrankungen zu erwarten sind. Gleichzeitig sollten Sicherheits- und Risikoaspekte möglicher Anwendungen des Genome-Editings gründlich erforscht werden, da nur so eine fachkompetente Beurteilung und Abwägung der Chancen und Risiken erfolgen kann. Keimbahninterventionen mittels Genome-Editing mit potenziellen Auswirkungen auf den sich entwickelnden Menschen sollten hingegen weiterhin unterbleiben; zuvor sind in der Grundlagenforschung auch hier Chancen und Risiken hinreichend sicher zu ermitteln. Über die durch Genome-Editing aufgeworfenen ethischen und rechtlichen Fragen muss eine gesellschaftliche Debatte geführt werden.

Organoide und Stammzellen für Krankheitsmodellierung und Medikamentenentwicklung

Organoide sind dreidimensionale, organähnliche Zellverbünde, bei denen sich verschiedene Zelltypen in vitro so organisiert haben, wie es näherungsweise für das entsprechende Organ im Körper typisch ist. Organoide können krankheitsspezifische Charakteristika abbilden und das in besserer Weise als konventionelle zweidimensionale Zellkulturen. Es ist zu erwarten, dass der zunehmende Erkenntnisgewinn in der Organoidtechnologie zu neuen Anwendungen in der Biotechnologie, Biomedizin und in der Klinik führen wird. Bei der personalisierten Medizin reichen die Informationen aus dem genomischen Profil von Patienten und Patientinnen oft nicht aus, um daraus eine optimale Therapie abzuleiten. Hier setzt die Begleitdiagnostik mit Organoiden an, bei der die Wirksamkeit wie auch mögliche unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten direkt an aus patientenspezifischen Stammzellen abgeleiteten Organoiden getestet werden.

Es wird empfohlen, die Forschung an Organoiden als Krankheitsmodelle und biotechnologische Testsysteme („organs-on-chips“) zur individuellen Medikamententestung wie auch zum Screening nach neuen Medikamenten gezielt zu fördern. Die Möglichkeiten der Transplantation von Organoiden oder aus Organoiden abgeleiteten Geweben in der Zellersatz- und regenerativen Therapie sollten zudem in präklinischen Studien untersucht werden.

Therapeutische Anwendungen humaner pluripotenter Stammzellen

Die klinische Anwendung von aus humanen pluripotenten Stammzellen gewonnenen Zellen im Rahmen regenerativer Therapien steht seit Beginn im Fokus des wissenschaftlichen Interesses und ist erklärtes Ziel der Forschung an diesen Zellen. Erste, bis-

her im Ausland durchgeführte klinische Studien haben inzwischen gezeigt, dass aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Zellen zur Behandlung einiger bislang nicht heilbarer Erkrankungen eingesetzt werden können. Derzeit werden die meisten klinischen Studien unter Verwendung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt. Eine über klinische Studien hinausgehende Anwendung von (im Inland) aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen für therapeutische Zwecke ist in Deutschland jedoch verboten, da das Stammzellgesetz eine Nutzung importierter hES-Zellen nur für Forschungszwecke erlaubt.

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

Ungeprüfte Stammzelltherapien

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. Sie werden zunehmend von Patienten und Patientinnen nachgefragt und über das Internet international kommerziell angeboten. Die sich aus ungeprüften Stammzelltherapieangeboten ergebende Problematik wird in zunehmendem Maße international und national von Stammzellforschern und -forscherinnen wahrgenommen und diskutiert.

Generell sollte die Entwicklung neuer Therapien in der translationalen Medizin von „bench to bedside“ (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 und Patientinnen sind unverantwortlich und gefährlich. Hier sind eine evidenzbasierte regenerative Medizin und solide klinische Studien unabdingbar. Wir sehen mit Besorgnis die in zunehmendem Maße international angebotenen ungeprüften Behandlungsangebote mit Stammzellen. In diesem Kontext sind eine ausreichende Aufklärung über den augenblicklichen Stand der Forschung sowie eine Förderung der Informationsangebote für Patienten und Patientinnen zu fordern. Komplementär dazu empfiehlt die IAG ein Monitoring der international und national angebotenen Stammzelltherapien durch die Aufsichts- und Zulassungsbehörden in Deutschland. Dies sollte auch die regulatorischen Bedingungen für die Zulassung von in Deutschland bisher nicht für Stammzelltherapien zugelassenen Arzneimitteln zum Beispiel als Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) vorbereiten.

Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen

Die Forschung an hES-Zellen wird in Deutschland aufgrund der Herkunft der Zellen als ethisch problematisch angesehen und die Gewinnung von hES-Zellen ist 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 und außerdem nur für Forschungszwecke. So verbietet zum Beispiel die sogenannte Stichtagsregelung den Import und die Verwendung aktuell international verwendeter neuerer Stammzelllinien, die nach dem 01.05.2007 gewonnen wurden (wie z. B. sog. „naiver“ hES-Zellen für die Forschung oder sog. „clinical-grade“ hES-Zell-Linien für die klinische Anwendung). Die bereits einmal erfolgte Verschiebung des Stichtags lässt diese Regelung als inkonsequent, kontingent und intransparent erscheinen. Zudem hat sich die in Deutschland gängige Annahme, dass die Forschung mit hiPS-Zellen eine 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 gemeinsam untersucht.

Die Forschung mit hES-Zellen ist in absehbarer Zeit nicht durch die Forschung an hiPS-Zellen zu ersetzen. Es handelt sich vielmehr um sich 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 Stammzellforscher und -forscherinnen notwendig. Die aus dem StZG resultierenden Beschränkungen der Forschungsfreiheit bezogen auf die Forschung mit hES-Zellen 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.

Die europäische Regelung zur Patentierung ist an sich problematisch und führt zudem zu rechtlichen Inkonsistenzen mit den Regelungen zu der in fast allen EU-Mitgliedsstaaten erlaubten Forschung an hES-Zellen und der in vielen Mitgliedstaaten ebenfalls erlaubten kommerziellen Verwendung hES-Zell-basierter Verfahren und Produkte. Ein dem entwickelten Verfahren vorausgehendes oder auch folgendes Geschehen sollte keinen Gegenstand der Patentierungsregelung darstellen, sondern den dafür maßgeblichen anderen rechtlichen Regelungen (bspw. zur Forschung und Kommerzialisierung) unterfallen.

2. Handlungsempfehlungen zur Epigenetik

Allgemeine Bedeutung der Epigenetik

Die Epigenetik ist ein bedeutendes Zukunftsthema der Lebenswissenschaften. Sie erforscht ein Spektrum von Mechanismen, die universell und essenziell für die Steuerung von Genen sind. Alle Entwicklungs- und Vererbungsprozesse sind von epigenetischen Prozessen abhängig. Die Epigenetik bietet tiefe Einblicke in die zellspezifische Nutzung der Genome und eröffnet ein neues Verständnis für Prozesse individueller Entwicklung, des Alterns und der Entstehung von Erkrankungen.

In Deutschland hat die Erforschung einiger epigenetischer Phänomene eine große wissenschaftliche und öffentliche Aufmerksamkeit erlangt. Die breite Bedeutung und der Nutzen epigenetischer Daten für die Biotechnologie und Biomedizin sind jedoch – anders als in den USA, Großbritannien und China – noch nicht in allen wissenschaftlichen Bereichen angekommen. Das Spektrum epigenetischer Forschung und die Entwicklung epigenetischer Technologien sollte daher breiter gefördert und vermehrt in biomedizinische und biotechnologische Forschungsansätze integriert werden.

Epigenetik und individuelle Anpassung

Äußere Einflüsse wie Ernährung, Klima oder Schadstoffe können epigenetische Veränderungen verursachen. Zudem führen Alterung, aber auch psychosoziale und traumatische Ereignisse zu nachhaltigen epigenetischen Veränderungen. Epigenetische Studien eröffnen so eine neue Sichtweise auf Spielräume genetisch bedingter Persönlichkeitsausbildung und deren Veränderbarkeit.

Epigenetische Studien zur Abschätzung des Einflusses von Umweltfaktoren auf unsere Gene sind von grundlegender wissenschaftlicher und gesellschaftlicher Bedeutung. Solche Vergleichsstudien sind eine wichtige Basis für eine valide Abschätzung gesundheitlicher Risiken und Risikofaktoren und sollten auf gut kontrollierten und standardisierten Proben aufbauen. Die „Nationale

Kohorte zur Erforschung von Volkskrankheiten, ihrer Früherkennung und Prävention“ bietet hierzu den passenden Rahmen. Die Erkenntnisse dieser Studien sollten durch einen interdisziplinären Dialog über die Risiken und die individuelle Verantwortung für die Gesundheit ergänzt werden.

Epigenetische Vererbung

Die Möglichkeit, epigenetische Modifikationen über Generationen vererben zu können, erweitert unser Verständnis der Genetik grundlegend. Bestimmte epigenetische Informationen können und müssen von Eltern an die Nachkommen vererbt werden. Neben solchen unvermeidlichen epigenetischen Prozessen, wie zum Beispiel die „elterliche Prägung“ (Imprinting) von Genen, können aber auch spontane Vererbungen auftreten, die zumeist durch äußere (Umwelt-)Faktoren induziert werden. Bei Pflanzen und in einigen Wirbellosen gibt es eine Reihe dokumentierter Beispiele für solche Vererbbarkeit. Für den Menschen kann diese Möglichkeit nicht komplett ausgeschlossen werden, sie gilt aber auch noch nicht als gesichert.

Die Möglichkeit, persönliche, epigenetisch manifestierte Merkmale generationsübergreifend zu vererben, hat eine Reihe von biologischen, gesellschaftlichen und gesundheitspolitischen Implikationen. Die bisherigen Daten hierzu bieten im Gegensatz zu dem in der Presse erweckten Eindruck nur wenige konkrete Hinweise. Es ist daher dringend erforderlich, diese Thematik systematischer zu untersuchen, um die Datenlage zu verbessern und wissenschaftlich abgesicherte Aussagen treffen zu können.

Epigenetische Diagnostik, Therapie- und Interventionsansätze

Die Epigenetik bietet ein breites Spektrum an Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Ansätze einer zell- und personenbezogenen Diagnostik. Epigenetische Biomarker werden für die Früherkennung und die differenzielle Krebsdiagnostik eingesetzt, sie gewinnen eine schnell wachsende Bedeutung für die Diagnostik von Immunerkrankungen und dienen der Qualitätskontrolle von Stammzellen. Die Nutzung von Einzelzell-Analyse-Techniken (auf der Basis von „next-generation sequencing“, NGS) für die Epigenetik eröffnet eine noch tiefgreifendere Möglichkeit zellspezifischer Diagnostik. Neben der Diagnostik bietet die Epigenetik auch neue Möglichkeiten der Therapie und Intervention. Eine Reihe von Wirkstoffen, die epigenetische Prozesse beeinflussen, befinden sich in fortgeschrittener klinischer Erprobung bei Krebs und Immunerkrankungen. Aufbauend auf CRISPR/Cas-Methoden werden zudem auf verschiedenen Ebenen neue epigenetische Therapieansätze entwickelt mit dem Ziel, zellgenau fehlerhafte epigenetische Programme nachhaltig zu korrigieren.

Epigenetische Diagnoseverfahren erweitern das Spektrum für eine personenbezogene Erkennung von Veränderungen und deren gen- beziehungsweise zellgenaue Behandlung. Eine epigenetisch unterstützte personenbezogene Diagnostik wird in naher Zukunft für viele Applikationen ein integraler Bestandteil der Gesundheitsversorgung und -vorsorge in Deutschland sein. Die Entwicklung geeigneter Tests, Wirkstoffe und Verfahren sollte intensiv zum Beispiel durch „private-public partnerships“ mit Pharma- und Biotechfirmen unterstützt werden. Gleiches gilt für die Entwicklung neuer epigenetischer Therapieansätze und -verfahren.

Epigenomforschung

Die genaue Kartierung epigenetischer Modifikationen, die Epigenomforschung, eröffnet tiefe Einsichten in die komplexe „Grammatik“ der Gensteuerung in menschlichen Zellen. Die Epigenomforschung nutzt neueste Sequenzierungsmethoden, um präzise epigenetische Muster gesunder und erkrankter Zellen umfassend und vergleichend zu bestimmen. Im Fokus der zumeist krankheitsorientierten Epigenomforschung stehen Studien zu Krebs, Morbus Crohn, Reizdarm, Adipositas, Alzheimer, Parkinson, muskulären Dystrophien, Psoriasis, Diabetes, Rheuma und Asthma. Die vergleichende Epigenomforschung wird aber auch in vielen anderen Bereichen der „roten“ und „grünen“ Gentechnologie wichtige neue funktionelle Einsichten generieren.

Deutschland leistete von 2012–2018 mit dem humanen Epigenom Programm DEEP einen international wichtigen Beitrag zur Erstellung des ersten Epigenomkartenwerks menschlicher Zellen. Diese Forschung wird momentan auf vielen Ebenen fortgeführt. Als Beitrag zur funktionellen Genomforschung stellt die Epigenomkartierung einen weiteren Meilenstein für die Lebenswissenschaften, die Biomedizin und die Biotechnologie dar. Es wird notwendig sein, diese neue Forschungsaktivität national und international nachhaltig zu erhalten und mit den neuen Entwicklungen der Einzelzell-Analytik zusammenzuführen.

Epigenetik und Stammzellen

Epigenetische Prozesse spielen eine fundamentale Rolle für die Stammzellbiologie. Dies gilt sowohl für die Ausbildung eines nachhaltigen funktionalen Gedächtnisses von Körperstammzellen als auch für die Ausbildung von Pluripotenz in hES-Zellen. Von zentraler Bedeutung sind epigenetische Umbauvorgänge für die Reprogrammierung somatischer Zellen zu hiPS-Zellen. Jüngste Befunde zeigen, dass epigenetisches Monitoring genutzt werden kann, um die Qualität von Stammzellen und deren Differenzierungspotenzial zu beurteilen.

Die Bedeutung epigenetischer Prozesse für die Stammzellbiologie und die regenerative Medizin wird noch weitgehend unterschätzt. Die Stammzell-Epigenetik sollte mehr ins Zentrum der Grundlagen- und angewandten Forschung (Qualitätssteuerung) gerückt werden.

Epigenetik und Ethik

Die Epigenetik eröffnet ein neues Feld der Eigenverantwortlichkeit für die Lebensgestaltung und der Auswirkung und Vererbung von genregulatorischen Prozessen. 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, werden wesentliche Themen des wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Diskurses über ethisch-rechtliche Fragestellungen sein müssen. Daneben wird es auch um die Frage gehen, inwieweit wir für die eigene Gesundheit und die Gesundheit nachfolgender Generationen mitverantwortlich sind. Diese könnte schnell in eine moralische Verpflichtung umschlagen, womöglich bevor aussagekräftige Daten vorliegen.

Die mit epigenetischen Phänomenen verbundenen ethischen, rechtlichen und soziologischen Fragen sollten einem kritischen wissenschaftlichen Diskurs unterzogen werden. Dieser Diskurs muss interdisziplinär und auf nationaler und internationaler Ebene stattfinden. Hierzu müssen geeignete Foren, Strukturen und Institutionen identifiziert werden, von denen aus eine sachlich fundierte kritische Auseinandersetzung über gesellschaftliche Auswirkungen epigenetischer Themen geführt werden kann. Die wissenschaftlichen Akademien könnten hierzu einen wesentlichen Beitrag leisten.

3. Handlungsempfehlungen zur Gendiagnostik

Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung für die Gendiagnostik

Durch die Einführung robuster Methoden zur Hochdurchsatzsequenzierung (HDS) haben sich vollkommen neue Perspektiven für die klinische Diagnostik eröffnet. Die Kenntnis des Genoms eines einzelnen Menschen in seinen funktionellen Details wird neue Möglichkeiten für die Diagnosestellung und Behandlung erschließen. Im Sinne einer personalisierten Medizin wird es zunehmend möglich sein, genomische Varianten mit bestimmten Krankheitsrisiken zu verbinden und so konkrete Aussagen über individuelle Risiken zu treffen. Mit einer präzisen molekularen Diagnose können Patientinnen und Patienten einer stratifizierten Therapie zugeführt werden. Die Anzahl

der Gene, in denen Varianten bestimmten Krankheiten zugeordnet werden können, ist in den vergangenen Jahren auf über 5.000 gestiegen. Mit immer größerer Sequenzierungsleistung steigt gleichzeitig die Zahl jener Genvarianten an, für die keine direkte krankheitsrelevante Zuordnung erfolgen kann, was zum Beispiel die individualisierte Auswertung ganzer Genome erheblich erschwert. Im Bereich der humangenetischen Diagnostik ersetzt die HDS in Deutschland seit 2017 zunehmend konventionelle Methoden der Einzelgen- und Panelsequenzierung (Untersuchung von ganzen Gensets). Die Bestimmungen zur Anerkennung humangenetischer Leistungen durch die Krankenkassen bleiben dabei allerdings noch deutlich hinter den Möglichkeiten der technischen Entwicklung im HDS-Bereich zurück.

Die HDS ist eine sich extrem schnell entwickelnde Kerntechnologie der molekularen Gendiagnostik. Die durch HDS gewonnenen komplexen Genomdaten eröffnen ein breites Spektrum neuer Möglichkeiten für die genetische Diagnostik und eine patientenorientierte Therapie. Die Nutzung der neuesten HDS-Plattformen für die diagnostische Forschung und deren praktische klinische Anwendung sollte daher mit hoher Priorität gefördert werden.

Stand der Genomsequenzierung in Deutschland

HDS-Daten werden in der klinischen Forschung zunehmend für eine differenzierte Krebsdiagnostik und für die Erforschung komplexer Erkrankungen genutzt. In der breiteren klinischen Praxis ist die Nutzung von Genomdaten jedoch noch nicht angekommen. Dies liegt an einer Reihe von hindernden Faktoren. So sind die Kosten für die Ermittlung einer individuellen Genomsequenz mit einer hohen Genauigkeit für die medizinische Diagnostik immer noch relativ hoch (ca. 800–1000 US\$ für eine Genomsequenzierung, die zudem privat zu tragen sind). Zudem existiert keine standortübergreifende einheitliche Dateninfrastruktur, die eine rechtlich abgesicherte, nachhaltige und sichere Lagerung im klinischen Alltag erlauben würde.

Im Bereich der diagnostischen Bewertung bereiten die unerwartet hohe Komplexität und die Variantenfülle individueller Genome außerdem eine Reihe von Problemen. Es ist (noch) zu arbeits- und kostenintensiv (und mit den Standardsequenzierungsverfahren auch kaum zu leisten), alle Varianten zu erfassen, um gesundheitsrelevante Veränderungen klar und eindeutig zuordnen zu können. Ausnahmen sind monogen verursachte Erkrankungen mit klar definiertem Erbgang einzelner genetischer Varianten. Für eine umfassende Diagnostik polygen mitbedingter Krankheiten muss eine Bandbreite von HDS-Technologien eingesetzt werden, damit man auch strukturell relevante Varianten präzise erfassen kann. Für eine klare Zuordnung bedarf es zudem umfangreicher und genauer Referenzdatenbanken. Um einigen dieser Probleme zu begegnen,

wurde kürzlich unter anderem eine Genom-Allianz nahezu aller europäischen Länder (leider ohne Beteiligung von Frankreich und Deutschland) mit dem Ziel gegründet, umfassende Referenzdaten koordiniert zu sammeln und gemeinschaftlich zu nutzen. Schließlich bedarf es vereinfachender Methoden und Kommunikationsplattformen, um entscheidungsrelevante diagnostische Informationen dem behandelnden Spezialisten zu übermitteln. Für die klinische Nutzung genomischer HDS-Daten muss zudem ein rechtssicherer und darüber hinaus ethisch vertretbarer Rahmen geschaffen werden, zu dem auch das Recht sowohl auf Wissen als auch auf Nichtwissen gehört. Dies betrifft vor allem den Umgang mit bei der Diagnostik unbeabsichtigt anfallenden Nebenbefunden („incidental findings“), deren Bewertung und Kommunikation zu regeln sind. Die Diskussionen über den Anwendungsrahmen genomischer Daten werden zur Zeit weltweit geführt und Empfehlungen, Standards und praktische Vorschläge durch Initiativen wie die Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH) ausgearbeitet.

Die gegenwärtigen HDS-Technologien ermöglichen einen tiefen, aber nicht alle Aspekte umfassenden Einblick in die Komplexität der genomischen Struktur eines Individuums. Von relativ klar definierten Fällen abgesehen, ist die sichere Beurteilung der meisten genetischen Varianten immer noch ein ungelöstes Problem. Die Bewertung gesamt-genomischer Daten muss diesen Unsicherheitsrahmen mit einbeziehen. Deutschland sollte sich an weltweiten Initiativen und Allianzen beteiligen, um an der Entwicklung international gültiger wissenschaftlicher, rechtlicher und ethischer Regelungen und Standards mitzuarbeiten. Auf der Grundlage umfassender, international vernetzter Datenbanken müssen dabei einheitliche und verlässliche Methoden der Interpretation komplexer genetischer Daten als eine Grundvoraussetzung für ihre praktische klinische Nutzung geschaffen werden. Hierzu notwendige Daten und Sicherheitsstrukturen sollten im öffentlich geförderten Raum entstehen und nicht dem privaten Markt überlassen werden.

Erste Ergebnisse großer internationaler Studien (u. a. „100.000 Genomes UK“) verdeutlichen, dass HDS im großen Maßstab durchführbar ist. Die Komplexität der Datenerfassung und -auswertung stellt die Medizin allerdings vor große Probleme. Infrastrukturen für die Nutzung, Bearbeitung und Qualitätssicherung von HDS-Genomdaten sind nur an wenigen Standorten vorhanden. Es fehlt zudem noch an geschultem Fachpersonal für die praktische Auswertung und Interpretation genetischer Sequenzdaten. An universitäre Kliniken angegliederte Genom-Zentren sind für die fachliche Begleitung und eine nachhaltige Aus- und Weiterbildung am besten geeignet. Ein privates „Outsourcing“ der Datenproduktion ist nur in klar indizierten Aufgabenbereichen denkbar und sollte durch Regeln für den Umgang mit privaten Daten ergänzt werden. Da der Großteil humangenetisch relevanter Patientenkontakte auf niedergelassene Humangenetiker entfällt, ist die Entwicklung neuer Kooperations- und Interaktionsformen

zwischen Zentren, Kliniken und niedergelassenen Humangenetikern von großer Wichtigkeit.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) haben sich daher in jüngsten Positionspapieren klar für einen systematischen Ausbau von national geförderten HDS-Zentren im Bereich der Forschung und der klinischen Anwendung ausgesprochen. Die DFG hat 2018 ein erstes forschungsorientiertes Förderprogramm für fünf bundesweit verteilte NGS-Zentren realisiert. Diese Zentren werden humangenetisch orientierte Forschung jedoch nur in begrenztem Umfang unterstützen können. Maßnahmen des BMBF für die infrastrukturelle Verbesserung im klinischen Bereich sind im Positionspapier angekündigt, aber noch nicht realisiert.

Die Entwicklung HDS-basierter medizinischer Diagnostik schreitet mit großen Schritten stetig voran. Um mit dieser Entwicklung Schritt halten und eine breite klinische Nutzung ermöglichen zu können, muss die dazu benötigte Infrastruktur in Form bioinformatisch-medizinischer Analysezentren geschaffen werden. Es muss außerdem für eine breite Ausbildung von interdisziplinär geschultem Fachpersonal Sorge getragen werden. Der medizinische und gesetzliche Rahmen sollte so gestaltet werden, dass sowohl der medizinische Nutzen als auch der Schutz personenbezogener Genomdaten gewährleistet bleiben. Der Schaffung umfangreicher, auch den Belangen genetisch definierter Subpopulationen Rechnung tragender Datenbanken für die Interpretation krankheitsrelevanter Sequenzvarianten kommt dabei eine Schlüsselrolle zu. Die begleitende Analyse von Chancen und Risiken genetischer Vielfalt und deren Bedeutung für gentechnische Eingriffe (Genomchirurgie) sollten Gegenstand der gendiagnostischen Forschung sein.

Zusätzlich zur HDS-basierten Diagnostik individueller genetischer Varianten eröffnen sogenannte Single-Cell-Omics-Technologien (SCOT) vollkommen neue Perspektiven für eine zell- und gewebespezifische funktionelle Gendiagnostik. Besonders hervorzuheben sind die Möglichkeiten, Genaktivitäten einzelner Zellen durch HDS ihrer Transkripte präzise und alle Gene einschließend messen zu können. Zusammen mit weiteren modernen HDS-Technologien, die eine Erfassung räumlicher Strukturen im Zellkern (4D-Nucleome) oder eine basengenaue Kartierung epigenetischer Veränderungen (Epigenomik) ermöglichen, werden SCOT die funktionelle Gendiagnostik auf eine grundlegend neue Ebene stellen. Single-Cell-Technologien unterliegen gegenwärtig einer extrem schnellen technischen Entwicklung (hinsichtlich ihrer Genauigkeit und ihres quantitativen Durchsatzes). Sie werden jedoch in naher Zukunft einen Standard erreichen, der sie in den Anwendungsbereich klinischer Forschung bringen wird. Die Zukunft der humangenetischen Diagnostik liegt zweifelsohne in der Verbindung

zwischen Genomsequenzierung und einer auf Einzelzellanalysen aufbauenden funktionellen Genomik.

Die Möglichkeiten und Entwicklungen HDS-basierter Diagnostik schreiten sehr schnell voran. Single-Cell-Technologien, Epigenomics und 4D-Nucleomeforschung sind hier besonders hervorzuhebende Beispiele. Sie liefern ergänzende funktionell-informative Daten für eine zell-spezifische Präzisionsdiagnostik. Das Knowhow im Umgang mit Epigenomik, 4D-Nucleome- und Single-Cell-Technologien ist in Deutschland gegeben. Deutschland sollte sich intensiv an der Erforschung der sich hier neu eröffnenden Möglichkeiten beteiligen, um den Weg für umfassende Gendiagnostik und funktionelle Genomik zu ebnen.

4. Handlungsempfehlungen zur somatischen 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. Als bahnbrechende Ereignisse der letzten Jahre sind die Erfolge in der Krebsimmuntherapie mit sogenannten CAR-T-Zellen und die Entwicklung effizienter Techniken der Genomchirurgie (CRISPR/Cas9) zu nennen. Auch wenn inzwischen mehrere klinische Anwendungen der somatischen Gentherapie lizenziert wurden, ist diese weiterhin als experimentelles Therapieverfahren anzusehen, welches vor allem im Rahmen klinischer Studien entwickelt wird.

Die präklinische Forschung konzentriert sich weiter 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. Auch für die klinische Anwendung des somatischen Genome-Editing sind effiziente Gentransfermethoden von höchster Relevanz. In dem äußerst weiten Feld der Entwicklung klinisch einsetzbarer Gentransferstrategien und -methoden sind zahlreiche deutsche Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen 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 bedeutsame-

ren Gentherapie von Krebserkrankungen wurden bemerkenswerte Erfolge erreicht. Dies betrifft sowohl Ansätze zur direkten Eliminierung maligner (bösartiger) Zellen als auch zur Immuntherapie mit genetisch modifizierten Lymphozyten (Schutzzellen des Immunsystems), wo auch erste Zulassungen von Genarzneimitteln zu verzeichnen waren. Auf allen Gebieten laufen internationale, oft multizentrische klinische Studien der Phasen II und III, welche die Effizienz der Gentherapie analysieren. Erfolgreiche Effizienzstudien (insbesondere der Phase III) stellen die Voraussetzung für die klinische Zulassung neuer Therapien dar. Als ein deutliches Zeichen für die klinischen Erfolge der Gentherapie kann auch der (Wieder-)Einstieg großer Pharmafirmen in das Feld ab 2010 angesehen werden.

Forschung in Deutschland

Insgesamt konnte Deutschland seine führende Rolle im Bereich der Gentherapieforschung im Wesentlichen halten, was sich nicht zuletzt in entscheidenden Beiträgen zur Entwicklung von Technologien des Genome-Editings (TALEN, CRISPR/Cas9) widerspiegelt. Hierzu hat die Förderung mehrerer Verbundprojekte durch nationale Geldgeber wie DFG und BMBF entscheidend beigetragen.

Besonders bei der Vektorentwicklung machen sich die Verbindung von grundlagenwissenschaftlicher und anwendungsorientierter Forschung in vielen Instituten sowie die ausgezeichnete Vernetzung von Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen sowie Klinikern und Klinikerninnen innerhalb Deutschlands sehr bezahlt. Die Förderung vernetzter Strukturen sollte daher unbedingt fortgesetzt werden. Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen in Deutschland sind auch in internationalen Konsortien und im Rahmen der Sicherheitsanalyse internationaler Studien aktiv und leisten auch in der Sicherheitsforschung weiterhin wichtige Beiträge.

Klinische Studien in Deutschland

Hinsichtlich der Durchführung eigener klinischer Studien kam es in den letzten Jahren in Deutschland dagegen zu einem weitgehenden 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 kaum die Umsetzung in klinische Studien. Aktuell finden die weitaus meisten Gentherapiestudien in den USA, China und Großbritannien statt. Auch im kumulativen Ranking der seit 1990 zugelassenen und durchgeführten Gentherapiestudien wird Deutschland seinen dritten Platz (hinter den USA und Großbritannien) voraussichtlich noch im Jahr 2018 verlieren.

Grund hierfür sind sowohl die limitierten Mittel öffentlicher Geldgeber für solche Studien als auch die geringe Unterstützung vonseiten der Industrie in Deutschland. Eine weitere Ursache für die schleppende Translation der bisher noch konkurrenzfähigen Gentherapieforschung in klinische Studien ist in den komplexen deutschen Regularien zu sehen. Diese führen dazu, dass sich die Durchführung akademischer klinischer Studien für die Universitätsklinika extrem aufwendig gestaltet, während zugleich die zunehmende Ökonomisierung der Hochschulmedizin kaum noch Raum für die Realisierung experimenteller Therapieansätze lässt. Zusammengenommen 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, wie sich dies zuletzt auch beim Genome-Editing manifestiert hat. Die IAG empfiehlt daher die Implementierung strukturierter Programme zur Förderung der klinischen Translation innovativer zell- und gentherapeutischer Ansätze.

Enhancement-Anwendungen und Keimbahntherapie

Nicht therapeutische Eingriffe in das menschliche Genom (sog. 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 sichergestellt, dass Modifikationen des Genoms ohne unerwünschte Nebenwirkungen möglich sind. Aufgrund aktueller Entwicklungen, zum Beispiel im Bereich induzierter pluripotenter Stammzellen und deren Differenzierbarkeit in Keimbahnzellen, ist allerdings davon auszugehen, dass das Verbot der Keimbahntherapie technisch bereits umgehbar wäre. Auch dies unterstreicht die bereits oben angesprochene Notwendigkeit der Novellierung des Embryonenschutzgesetzes.

5. Handlungsempfehlungen zur grünen 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 solchen mit mehr als einem durch einen gentechnischen Eingriff vermittelten Merkmal, hat dabei in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Diese globale Entwicklung steht im Gegensatz zur Situation in Deutschland. Hier findet inzwischen kein kommerzieller Anbau transgener Pflanzen mehr statt (siehe unten: Forschung in Deutschland). International gesehen entwickelt sich das Forschungsgebiet der grünen Gentechnologie unverändert äußerst dynamisch weiter. Bezogen auf die grundlagenorientierte Forschung ohne Freilandexperimente gilt dies auch in Deutschland. Wenn deutsche Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen Freilandversuche mit transgenen Pflanzen durchführen wollen, tun sie dies derzeit im Ausland.

Forscher und Forscherinnen 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. Die Züchtungsziele haben sich – auch aufgrund zunehmenden Wissens über biologische Prozesse und deren zugrunde liegende genetische Grundlagen – ausdifferenziert: Trocken- und Salztoleranz gehören ebenso dazu wie Resistenzen gegen Insekten und Krankheitserreger, verbesserte Nährstoffnutzung, Ertragssteigerung sowie Qualitätsverbesserungen für die Bereitstellung von Rohstoffen, Medikamenten (sog. „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 weiter entwickelt und auch öffentlich gefördert werden. Eine öffentliche Förderung gewährleistet hierbei, dass auch Forschungsziele formuliert und adressiert werden, die nicht von industrieller Gewinnmaximierung dominiert sind.

Genomsequenzierung von Pflanzen

Flankiert werden diese Arbeiten durch eine umfassende Bestandsaufnahme der zellbiologischen und physiologischen Abläufe (z. B. Transkriptom-, Proteom- und Meta-

bolomforschung) und die vollständige Sequenzierung einer stetig wachsenden Anzahl von Pflanzengenomen. Durch vergleichende Analysen und mit starker Unterstützung durch die Bioinformatik werden zunehmend Genvarianten (Allele) mit definierten biologischen Funktionen assoziiert. Verstärkt entwickelt und eingesetzt werden international an unterschiedlichen Standorten auch neue Techniken für die Analyse des pflanzlichen Wachstums (z. B. „bioimage informatics“). 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 in diesem Bereich – auch dank deutlicher Förderung durch das BMBF – am Aufbau von international sichtbaren und konkurrenzfähigen Phänotypisierungsplattformen beteiligt.

Um den Anschluss an die international rasch fortschreitende (Kultur-)Pflanzenforschung nicht zu verlieren und um diese aktiv weiter zu entwickeln, sollte sich Deutschland auch in Zukunft deutlich im Bereich der Pflanzengenomforschung engagieren. Dies gilt nicht nur für die Forschung an „klassischen“ Kultursorten, die züchterisch – unter anderem angesichts des Klimawandels – weiterentwickelt werden müssen, sondern auch für die Forschung an sogenannten „orphan crops“, die beispielsweise in bestimmten Entwicklungsländern (z. B. Teff in Äthiopien) eine wichtige Rolle für die Ernährung spielen. Darüber hinaus sollte sich Deutschland an internationalen Genom-, Proteom- und Metabolom-Studien beteiligen, die der Erfassung der globalen Biodiversität sowie der züchterischen beziehungsweise gentechnischen Entwicklung neuer, zukünftiger Kulturpflanzensorten dienen. Deutschland kann damit seine aktuell deutlich sichtbare Stellung in der Pflanzengenomforschung nicht nur aufrechterhalten, sondern darüber hinaus auch wegweisend sein für zukünftige Entwicklungen.

Genome-Editing an Pflanzen

Inzwischen gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher neuer Methoden, die es erlauben, genetische Veränderungen an Pflanzen gezielter und besser kontrollierbar durchzuführen als bisher. Dazu gehören etwa die zielgenaue Ausschaltung einzelner Gene oder die gezielte Genommodifikation mithilfe von Enzymen, die definierte DNA-Sequenzen erkennen und schneiden können. Mittels neuer molekularbiologischer Verfahren (TALENs, CRISPR/Cas9, Chimeraplasten) kann die Erbinformation auch so modifiziert werden, dass dabei keine transgenen – also artfremde Gene enthaltenden – Pflanzen entstehen. Darüber hinaus ist es inzwischen möglich, die pflanzliche Erbinformation gezielt zu verändern, ohne dass diese zuvor mittels einer Nuklease geschnitten werden muss; dies geschieht mithilfe eines technologisch weiterentwickelten Cas9-Proteins, das eine enzymatische Veränderung einzelner DNA-Basen bewirkt. Die dabei erzielten Verän-

derungen der DNA gleichen denen, die durch klassische chemische Mutagenese etwa mittels der Chemikalie EMS (Ethylmethansulfonat) erreicht werden können. Während jedoch die traditionelle EMS-Mutagenese vollkommen unkontrolliert die Erbinformation verändert, was zu unerwünschten und sogar zu risikobehafteten Veränderungen führen kann, sind Veränderungen mittels der neuartigen Cas9-Varianten sehr viel spezifischer. Mit der Verfügbarkeit dieser neuen Genome-Editing-Verfahren verwischen die Grenzen zwischen klassischer Züchtung, bei der 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.

Deutschland sollte die Entwicklung von Genome-Editing-Technologien – insbesondere für die Züchtung von Kulturpflanzen – intensiv vorantreiben. Die Initiative des BMBF zur Förderung der Weiterentwicklung bestehender Genome-Editing-Technologien ist klar zu befürworten. Deutschland muss hier auch in Zukunft hinreichend finanzielle Mittel zur Verfügung stellen.

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 inzwischen kaum noch möglich und werden daher in der Regel im Ausland durchgeführt. Hierzu tragen die Überregulierung, die Haftungsrisiken und die verbreitete absichtliche Zerstörung von Pflanzen in Freilandversuchen bei. Bei allem Respekt vor kritischen Haltungen zur grünen Gentechnologie ist die mutwillige Zerstörung von Freilandversuchen weder ein legitimes Mittel des Protestes noch rechtsstaatlich tolerierbar. Dass anwendungsbezogene Forschung fast ausschließlich im Ausland stattfindet, ist ein großer Nachteil für deutsche Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen und Firmen. Die drohende Abkoppelung der deutschen Forschung von internationalen Forschungsprogrammen zur grünen Gentechnologie auf der Ebene der Anwendungsforschung gilt es

ebenso zu verhindern wie die weitere Abwanderung der gewerblichen Forschung und der Nachwuchswissenschaftler und -wissenschaftlerinnen ins Ausland, welche den dauerhaften Verlust wissenschaftlicher Expertise bedeutet.

Das wissenschaftliche und personelle Know-how auf dem Gebiet der grünen Gentechnologie muss als Motor zukünftiger Innovationen langfristig in Deutschland gesichert 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. Mutwillig herbeigeführte Feldzerstörungen sind klar als unrechtmäßig zu deklarieren und mit rechtsstaatlichen Mitteln zu verfolgen.

Anbau

In Europa bieten Lebensmittelhersteller und Lebensmittelhandel aufgrund der verbreiteten öffentlichen Vorbehalte gegen genveränderte Nahrungsmittel und wegen des organisierten gesellschaftlichen Drucks gegenwärtig fast keine Lebensmittel an, bei denen der Einsatz von gentechnisch veränderten Pflanzen ausgewiesen ist. Die Durchsetzung der Gentechnik im Lebensmittelbereich hängt sicher auch von der weiteren Entwicklung der Produkte der grünen Gentechnik und dem Produktbedarf ab. In Deutschland werden, anders als in vielen Ländern weltweit, gentechnisch veränderte Sorten in den nächsten Jahren keinen nennenswerten Anteil am Anbau einnehmen. 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. Hierbei beschränkt sich die Vermarktung an Endverbraucher in Deutschland ganz bewusst auf Produkte, die nicht der Kennzeichnungspflicht unterliegen.

Zukünftige Bedeutung

Die Vielfalt der heute verfügbaren Methoden und Anwendungen sowie die in den letzten Jahren 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 Entwicklung auf den kommerziellen Anbau in Deutschland auswirken wird, ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt unklar.

Die Veränderung der pflanzlichen Erbinformation ist die Grundlage jeden züchterischen Fortschritts. Diesem Ziel dienen auch traditionelle gentechnische Verfahren sowie die neuen Verfahren des Genome-Editings. Deutschland sollte sich daran beteiligen, die technologische Basis für die Nutzung und Weiterentwicklung dieser methodischen Ansätze sicherzustellen. Dabei sind auch die regulatorischen Rahmenbedingungen so zu gestalten, dass technologischer Fortschritt nicht sachgrundlos blockiert wird.

Risikoabschätzung

Abstrakte Einwände gegen die Sicherheit der grünen Gentechnologie können nicht als zentrales Argument gegen den Einsatz von Transformationstechniken bei Pflanzen herangezogen werden. Nach über zwei Jahrzehnten ihrer Nutzung existiert kein wissenschaftlicher 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 im Rahmen der Zulassung von gentechnisch veränderten Pflanzen für den Einzelfall zu überprüfen.³ 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 beziehungsweise genomeditierten 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.

6. Handlungsempfehlungen zur synthetischen Biologie

Ziele und Stand der Forschung

In der synthetischen Biologie wird Biologie als Ingenieurwissenschaft verstanden, mit dem langfristigen Ziel, Zellen und ihre Komponenten – Erbinformation, Proteine, regu-

³ Die rechtliche Regelung der grünen Gentechnologie in Deutschland sowie 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.

latorische Netzwerke und mehr – aus standardisierten biologischen oder chemischen Konstruktionselementen aufzubauen oder bestehende Zellen mit solchen zu modifizieren, sodass neue Lebensformen mit neuen Eigenschaften entstehen. Die in der synthetischen Biologie verfolgten Einzelziele sind äußerst vielfältig und schließen unter anderem potenzielle Anwendungen in der industriellen Biotechnologie, Humanmedizin, Pflanzenbiotechnologie und Umweltbiotechnologie mit ein. Die dominierenden Forschungsbereiche sind gegenwärtig das genombasierte 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 Stabilisierung von Genomen zum Beispiel durch das Entfernen von Rekombinationshotspots, Methoden zur Kanalisierung („channeling“) von spezifischen Funktionen oder Prozessen sowie die Entwicklung von orthogonalen biochemischen Systemen (d. h. solchen, die spezielle Funktionen innerhalb der Zellen ausüben, ohne endogene Funktionen zu stören oder von diesen beeinflusst zu werden). Bottom-up-Ansätze hingegen erzeugen synthetische Systeme aus einzelnen chemischen oder biologischen Komponenten durch eine schrittweise Steigerung der Komplexität. Ein prominentes Beispiel hierfür ist die sogenannte Protozellenforschung, die bisher jedoch noch größtenteils die Tradition früherer Arbeiten zu selbstorganisierenden chemischen Systemen fortsetzt. Von der medial regelmäßig adressierten „Erschaffung von Leben im Labor“ ist die Forschung tatsächlich noch weit entfernt, obwohl in den letzten Jahren signifikante methodische Fortschritte in einzelnen Forschungsbereichen erzielt wurden.

Die hohe Komplexität biologischer Systeme 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. Global gesehen entwickelt sich die synthetische Biologie in einigen Ländern (u. a. USA, UK) in rasantem Tempo. Deutschland sollte sich angesichts des großen Anwendungspotenzials der synthetischen Biologie verstärkt in dieser Forschungsrichtung engagieren, um zukünftige Innovationen in diesem Bereich aus Deutschland heraus zu befördern.

Biosicherheitsaspekte

Die zuverlässige Gewährleistung der biologischen Sicherheit stellt einen wichtigen Aspekt der Forschung im Bereich der synthetischen Biologie für Anwendungen im Freiland dar, wohingegen für Anwendungen im Labor („contained use“) die Sicherheitsstandards, wie sie sich für Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen (GVO) seit Jahrzehnten bewährt haben, zumindest auf absehbare Zeit ausreichend sein werden. Um die mit einer beabsichtigten Freisetzung von Bakterien oder anderen Mikroorganismen möglicherweise verbundenen Risiken zu minimieren, wurden mehrere Biosicherheitssysteme entwickelt. Diese streben unter anderem an, das Überleben von Mikroorganismen außerhalb des Labors oder einen horizontalen wie auch vertikalen Gentransfer⁴ zwischen synthetischen und natürlichen Organismen auszuschließen. Zu den genetischen Systemen, die eine Ausbreitung synthetischer Organismen in der Natur verhindern, gehören unter anderem sogenannte Auxotrophien. Dabei sind die synthetischen Zellen in ihrem Wachstum von bestimmten Verbindungen abhängig, die sie selbst nicht synthetisieren können – im Idealfall solchen Verbindungen, die in der Natur nicht vorkommen. Um einen horizontalen Gentransfer (HGT) zu verhindern, ist eine Selbsterstörung der genetischen Information erforderlich; hierfür stehen mehrere Mechanismen zur Verfügung. Darüber hinaus wird das Konzept der „genetischen Firewall“ als eine weitere Möglichkeit angesehen, die Übertragung von Informationen aus transgenen Arten zu verhindern. Ein „Minimaler-Genom“-Ansatz bietet zusätzlich die Möglichkeit, das Genom einer Zelle auf die notwendigsten Gene zu reduzieren, so dass diese lediglich unter Laborbedingungen überleben kann. Darüber hinaus könnte der Wechsel zu zellfreien Systemen, denen jegliche Replikationsfähigkeit fehlt, als ultimatives Biosicherheitssystem angesehen werden.

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 Moleküle oder Molekülteile. Das langfristige Ziel ist die Erzeugung von lebenden Zellen mit vererbbaaren chemischen Veränderungen auf DNA- und Proteinebene. Erste Erfolg versprechende 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 einem gänzlich naturfremden

4 Ein Gentransfer sowohl über die Abstammungslinie von einem Organismus an dessen Nachkommen (vertikal) als auch von einem Organismus an einen anderen bestehenden Organismus (horizontal) soll verhindert werden.

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 sozusagen 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 wären, etwa bei ihrem Einsatz für umwelttechnische Zwecke, Bedingungen der Konkurrenz ausgesetzt. 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 weiter gelten.⁵

Risikoabschätzung

Durch die Kombination verschiedener Vorkehrungen konnten in den letzten vier Jahrzehnten Unfälle mit gentechnisch veränderten Organismen erfolgreich verhindert werden. Der Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen wird streng kontrolliert, unter anderem aus ökologischen und gesundheitlichen Erwägungen. Das oben beschriebene breite Spektrum an Verfahren – Auxotrophien, Mechanismen zur Selbstzerstörung, genetische Firewall, Zellen mit Minimalgenomen – bietet eine solide Grundlage für die synthetische Biologie zur Gewährleistung der biologischen Sicherheit.

Trotz all dieser hoch entwickelten Mechanismen ist der verantwortungsvolle und sorgfältige Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen der erste Schritt und der effizienteste Weg, den hohen Standard für die biologische Sicherheit einzuhalten. Für den Fall einer unbeabsichtigten Freisetzung gentechnisch veränderter Mikroorganismen sollten jedoch mehrere Mechanismen vorhanden sein, um die Ausbreitung der veränderten Zellen oder ihrer genetischen Information in der Umwelt zu verhindern.

5 Ethische Fragen der synthetischen Biologie werden detailliert in Köchy/Hümpel (2012) diskutiert.

7. 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. Dabei verschwimmen außerdem zunehmend klare Disziplinengrenzen. Die Vielschichtigkeit der sich 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, in der wir leben. Umgekehrt nimmt auch die Gesellschaft durch ihre grundlegenden Bedürfnisse sowie ihre Ablehnung oder Zustimmung wesentlichen Einfluss auf den Bereich der Forschung. Aufgrund dieser wechselseitigen Einflussnahme ist ein möglichst frühzeitiger transparenter und objektiver Diskurs zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit von zentraler Bedeutung für die weitere Entwicklung der Gentechnologien.

Die die naturwissenschaftlichen Forschungen zu Gentechnologien begleitende interdisziplinäre Forschung zu sozialen, ethischen und rechtlichen Aspekten bildet die Grundlage für einen Austausch innerhalb der Wissenschaften und mit der Öffentlichkeit. Gerade vor dem Hintergrund aktueller bahnbrechender Entwicklungen sowie der wachsenden Bedeutung eines öffentlichen Diskurses über neue Technologien und deren normative Bewertung wird die interdisziplinäre Forschung zunehmend wichtig und sollte daher stärker gefördert werden.