

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“
Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (Hrsg.)

Interdisciplinary Study Group “Gene Technology Report”
Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (Ed.)



ZWEITER GENTECHNOLOGIEBERICHT
ANALYSE EINER HOCHTECHNOLOGIE
IN DEUTSCHLAND

KURZFASSUNG

SECOND GENE TECHNOLOGY REPORT
SHORT VERSION

ZWEITER GENTECHNOLOGIEBERICHT

ANALYSE EINER HOCHTECHNOLOGIE IN DEUTSCHLAND

KURZFASSUNG

SECOND GENE TECHNOLOGY REPORT

SHORT VERSION



Inhalt

1. Einleitung: Motivation und Zielsetzung des Vorhabens	5
2. Themenbereich Stammzellen: Pluripotente humane Stammzellen	11
3. Themenbereich Gendiagnostik: Molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin	15
4. Themenbereich Gentherapie: Somatische Gentherapie	18
5. Themenbereich grüne Gentechnologie: Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft	20
6. Querschnitt Grundlagenforschung: Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Technik	24
7. Querschnitt Ethik: Argumentative Dimensionen in der ethischen Bewertung der Gentechnologie	26
Literatur	50

Contents

1. Introduction: Motivation and objective of the proposal	28
2. Subject area stem cells: pluripotent human stem cells	33
3. Subject area genetic diagnosis: molecular diagnosis in human medicine	37
4. Subject area gene therapy: somatic gene therapy	40
5. Subject area green gene technology: plant breeding and agriculture	42
6. Cross-sectional survey of basic research: current developments in science and technology	46
7. Cross-sectional survey of ethics: argumentative dimensions in the ethical evaluation of gene technology	48
References	50

1. Einleitung: Motivation und Zielsetzung des Vorhabens

Seit dem Erscheinen des ersten deutschen Gentechnologieberichts im Jahr 2005 hat sich die Gentechnologie rasant weiter entwickelt. Dies alleine gäbe ausreichenden Anlass, vier Jahre später eine Fortschreibung des Berichtes vorzunehmen. Aber die Gentechnologie ist nicht einfach eine technologische Entwicklung wie zum Beispiel die Photovoltaik oder die Telekommunikationstechnik, die in den letzten Jahren fraglos ebenfalls eine enorme Weiterentwicklung erfahren haben. Die Gentechnologie und der damit mögliche gezielte Eingriff in das Genom berührt und beunruhigt den Menschen in besonderem Maße. Durch sie erhält er den unmittelbaren Zugriff auf die Basis allen organischen Lebens. Der Zeitmaßstab ist nicht länger das langjährige Wirken der natürlichen Evolution oder die über viele Generationen währende Veränderung von Pflanzen und Tieren durch Züchtung. Sogar wir Menschen sind theoretisch zugänglich für einen direkten Zugriff.

Aus solchen weitreichenden wie komplexen Möglichkeiten erwächst große Verantwortung und dies gilt für die Gentechnologie in besonders großem Maße. Zum einen, weil oft die kurzfristigen und noch häufiger die langfristigen Folgen heute nicht vorhersehbar sind. Zum anderen, weil die Konsequenzen über die Lebensspanne eines Individuums hinaus wirksam sein können, und weil sich Pflanzen, Tiere oder Bakterien, kaum wieder zurückholen lassen, wenn sie einmal in die Natur freigesetzt sind. Das heißt, Gentechnologie wirft mehr als andere technologische Entwicklungen die Frage auf, ob der Mensch dem von ihm gemachten technischen Fortschritt nicht selbst auch Grenzen setzen sollte oder sogar muss – während auch die Nichtnutzung der Möglichkeiten der Gentechnologie unabsehbare, ja sogar fatale Folgen besitzen kann. Damit tritt die charakteristische Janusköpfigkeit des technischen Fortschrittes bei der Gentechnologie besonders deutlich zu Tage und macht eine sachliche Bestandsaufnahme umso erforderlicher.

Die Möglichkeiten, die die Gentechnologie in ihren vielfältigen Anwendungsbereichen heute bereits zeigt oder für die Zukunft verspricht, polarisieren die Menschen und spalten die Gesellschaft in zuweilen unversöhnliche Lager: Während die eine Seite vor allem die unkalkulierbaren Risiken zum Nachteil der Menschen betont, verweist die andere primär auf die wissenschaftlichen und technischen Möglichkeiten zum Wohle der Menschen. Solche Diskussionen sind durchaus typisch für unsere pluralistische Gegenwartsgesellschaft, in der mannigfaltige Interessen und Überzeugungen nebeneinander existieren und artikuliert werden. Sie sind zugleich als gesellschaftliche Reaktion auf Entwicklungen und Probleme zu verstehen, die immer komplexer werden und sich zunehmend unserem persönlichen Handeln entziehen. Auch werden häufig sehr unterschiedliche Standpunkte vertreten, was eigentlich zu diskutieren sei: Sollen primär einzelne Aspekte wie zum Beispiel die technischen Möglichkeiten im Mittelpunkt stehen oder ist die Gesamtheit aller relevanten Aspekte – also auch die sozialen, ethischen, ökologischen und ökonomischen Konsequenzen – in den Blick zu nehmen? Müssen nicht auch alternative Strategien, die ähnliche Lösungen wie die Gentechnologie offerieren, Berücksichtigung finden? Wäre nicht der Blick auf die übergeordneten Problemlagen wie die ernährungsphysiologischen oder psycho-sozialen Ursachen von Krankheiten oder die globale Ausrichtung der Agrarwirtschaft für die umfassende Bewertung der Gentechnologie zweckdienlicher?

Bei der Gentechnologie sind diese Aspekte und Standpunkte sehr eng miteinander verwoben. Diese Vermischung lässt sich besonders in den öffentlichen Debatten beobachten, wobei nicht zuletzt individuelle Überzeugungen und Einstellungen die vorgenommene Bewertung einzelner Anwendungen als „vorteilhaft“ oder „nachteilig“ prägen. Am Ende einer intensiven Auseinandersetzung kann jedoch keine solche einfache Opposition stehen; vielmehr ist ein differenziertes Bild mit vielen Schattierungen und feinen Zwischentönen nötig, was der Komplexität des Wissens, seiner gesellschaftlichen Verortung und ihrer öffentlichen Kommunikation gerecht wird. In den Medien wie in der breiten Öffentlichkeit dominieren dagegen zumeist stark vereinfachte Meinungsbilder. Zudem bleiben Aussagen teilweise unspezifisch, rein spekulativ und entbehren einer nachprüfbaren Begründung. Dieses zu durchbrechen und ein detailvolleres Bild zu zeigen, hat sich die interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) zum Ziel gesetzt. Sie versteht sich als ein „Observatorium“, das Entwicklungen und Tendenzen im großen Feld der Gentechnologie in Deutschland herausarbeitet.

Ausgangspunkt hierfür ist der jeweilige Stand der wissenschaftlichen und technischen Entwicklung in den unterschiedlichen Anwendungsbereichen der Gentechnologie. Davon ausgehend werden die resultierenden Konsequenzen vorgestellt und möglichst breit heterogene Standpunkte und Anmerkungen berücksichtigt. Mit dieser Form von Berichtsarbeit will die Arbeitsgruppe einen Beitrag dafür leisten, die vielfältigen Diskussionen über die Gentechnologie zu moderieren. Einzigartig ist dabei vor allem der Ansatz der Arbeitsgruppe: Statt lediglich Einzelthemen aufzuarbeiten, werden in diesem Bericht möglichst viele Anwendungsgebiete der Gentechnologie in den Blick genommen und zugleich in Querschnittsdimensionen übergreifend bearbeitet. Damit ergänzt die Arbeitsgruppe die zahlreichen Ansätze und Institutionen, die zumeist nur Fragen zu Teilgebieten der Gentechnologie beantworten.

Die Verortung der Arbeitsgruppe an der BBAW ist hierbei von großem Wert. Für die gewählte Aufgabenstellung eines „Observatoriums der Gentechnologie“ gilt es verschiedene Voraussetzungen zu beachten: Die Beobachter sollten erstens selbst nicht einseitig interessierte Partei sein. Sie sollten ferner das Gebiet möglichst weiträumig und über den engen Bereich der betroffenen wissenschaftlich-technischen Fachdisziplin hinaus überblicken. Und drittens müsste statt einer einmaligen Momentaufnahme eine langfristige, kontinuierliche Beobachtung erfolgen; denn erst im Zeitverlauf werden eindeutige Tendenzen sichtbar. Die BBAW erfüllt diese zentralen Voraussetzungen zur Durchführung des Observatoriums: Sie vertritt in der Summe ihrer Mitglieder keine Partikularinteressen, zumindest nicht über deren Interesse als Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler hinaus. Sie bietet die zu fordernde interdisziplinäre Kompetenz zu den verschiedenen Anwendungsbereichen der Gentechnologie. Und sie ist in der Lage, eine Langzeitbeobachtung vorzunehmen. So entsprach es dem Selbstverständnis der BBAW, diese komplexe Aufgabe vor acht Jahren (seit 2001) zu übernehmen und mittlerweile als Langzeitaufgabe (seit 2007) fortzuführen.

Der zweite deutsche Gentechnologiebericht erörtert wie bereits sein Vorgänger die Bereiche Grundlagenforschung, molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin und die grüne Gentechnologie, das heißt die Anwendung der Gentechnologie in Pflanzenzüchtung und Agrarwirt-

schaft. Neu hinzu gekommen sind außerdem die Forschung an pluripotenten humanen Stammzellen sowie das Gebiet somatische Gentherapie, denen in den letzten Jahren bereits Einzelbände gewidmet gewesen waren. Neu ist auch die Aufnahme eines übergreifenden Kapitels zu Ethik, das einzigartig in dieser Form ein allgemeines ethischen Kategoriensystems für gentechnologische Anwendungen beschreibt und damit den klassischen Weg der „Bereichsethiken“ einzelner Anwendungen verlässt.

Methodische „Klammer“ für die Themenbereiche bildet die Indikatoren-basierte Problemfeldanalyse. Ihr generelles Ziel besteht darin, die Vielzahl von Einzelinformationen in einen umfassenden Gesamtzusammenhang zu stellen und damit ein umfassendes Monitoring zu gewährleisten. Im Einzelnen werden folgende Themen behandelt:

Themenbereich Stammzellen: Pluripotente humane Stammzellen

Vorgestellt wird neben den humanen embryonalen Stammzellen insbesondere die Entdeckung der Reprogrammierbarkeit von somatischen Zellen zu so genannten induzierten pluripotenten Stammzellen. Deren Entwicklung hat in jüngster Zeit für viel Aufsehen gesorgt. Insgesamt zeigt das Kapitel auf, wie sehr die Forschung an pluripotenten Stammzellen ein aufstrebendes, hoch kompetitives und international vernetztes Forschungsfeld darstellt, das sich zu einer Schlüsseltechnologie der Biomedizin entwickelt. Ferner wird dokumentiert, dass auf der Grundlage pluripotenter humaner Stammzellen Zellersatztherapien nur eines der möglichen Anwendungsgebiete darstellen. Humane embryonale Stammzellen und andere humane pluripotente Stammzellen besitzen darüber hinaus ein großes Potenzial auf weiteren Gebieten der medizinischen Forschung, wie zum Beispiel die Forschung zu Krankheitsursachen, der Wirkstoffforschung, der Pharmakologie und Toxikologie (siehe Tabelle 1).

Themenbereich Gendiagnostik: Molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin

Der vor vier Jahren vom Gentechnologiebericht prognostizierte Bedeutungszuwachs der molekulargenetischen Diagnostik hat sich mittlerweile voll bestätigt. Seit 2000 hat sich die Anzahl identifizierter Gene, die monogen bedingten Krankheiten zu Grunde liegen, mehr als verdoppelt. Parallel hat sich die Anzahl bekannter disponierender Loci für komplexe Krankheiten ebenfalls erhöht. In naher Zukunft dürfte der rasante technologische Fortschritt die Entwicklungen auf verschiedenen Gebieten weiter beschleunigen. Die Chip-Diagnostik ermöglicht es schon heute, eine rasch steigende Zahl von neuen DNA-Varianten zu identifizieren. Jedoch ist die Unterscheidung zwischen pathogenetisch relevanten und funktionell neutralen DNA-Varianten vielfach schwierig. Hierzu wird eine serielle Untersuchung großer Kohorten von Patientinnen und Patienten und gesunden Kontrollpersonen erforderlich sein. Gleichzeitig dürften die Kosten für die DNA-Sequenzierung weiter drastisch zurückgehen, sodass die Re-Sequenzierung eines humanen Genoms für nur 1.000 US\$ in naher Zukunft realistisch erscheint. Diese Entwicklung wird auch die Rolle der genetischen Beratung verändern. Das Berichtskapitel stellt in diesem Zusammenhang das neue deutsche Gendiagnostikgesetz vor. Dieses greift in Bereiche ein, die bisher durch ärztliches Landesrecht geregelt wurden und misst der genetischen Beratung besonders Gewicht bei.

Tabelle 1: Krankheitsspezifische iP5-Zell-Linien

Erkrankung	Anzahl charakterisierter iP5-Zell-Klone
Adenosin-Desaminase-Defizienz (ADA-SCID)	2 ¹⁾
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS, Anlage)	1 ²⁾
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS, erkrankt)	7 ²⁾
Down-Syndrom (DS)	3 (Zellen von 2 Patienten) ¹⁾
Gaucher Disease (GD)	2 ¹⁾
Huntington Disease (HD)	2 ¹⁾
juveniler Diabetes mellitus (JDM)	2 ¹⁾
Lesch-Nyhan-Syndrom (LNSc)	2 ¹⁾
Muskeldystrophie Typ Becker (BMD)	2 ¹⁾
Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD)	2 ¹⁾
Parkinson Disease (PD)	2 ¹⁾
Sichelzellanämie (Anlage)	3 ³⁾
Swachman-Bodian-Diamond-Syndrom (SBDS)	2 ¹⁾
12 Erkrankungen/genetische Veränderungen	32

Quellen: 1) Park, I. H. et al. (2008): Disease-specific induced pluripotent stem cells. In: Cell 134:877–888.

2) Dimos, J. T. et al. (2008): Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. In: Science 321:1218–1221.

3) Mali, P. et al. (2008): Improved efficiency and pace of generating induced pluripotent stem cells from human adult and fetal fibroblasts. In: Stem Cells 26:1998–2005.

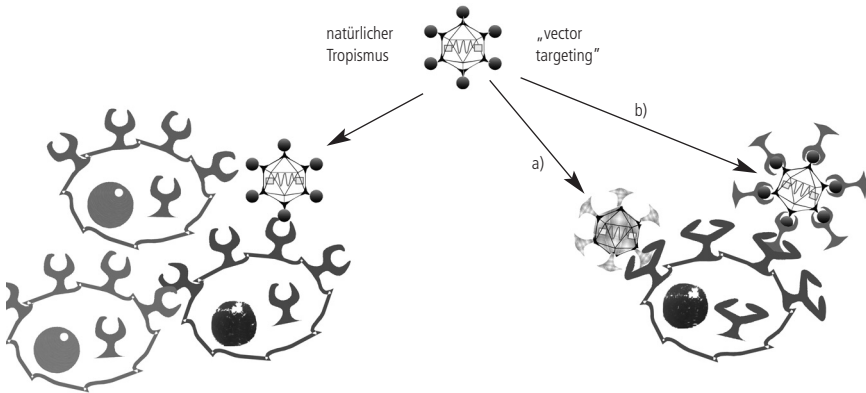
Themenbereich Gentherapie: Somatische Gentherapie

Schwerpunkt der gentherapeutischen Forschung ist weiterhin die Entwicklung der Vektor- und Gentransfertechnologien. Zugleich zeigen neue Technologien eine verbesserte Effizienz für gezielte Genterapuren (siehe Abbildung 1); diese könnten in näherer Zukunft klinische Reife erlangen. Nach Rückschlägen vor zehn Jahren sind wesentliche Fortschritte in der Therapie zum Beispiel bei der ADA-SCID Krankheit und bei verschiedenen okularen Erkrankungen zu verzeichnen. Bei komplexen Krankheiten wie Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist ein Zusammenspiel mit etablierten Therapien vorstellbar. Vor dem Hintergrund des möglichen Gendopings bleibt das Enhancement aus rechtlichen und ethischen Gründen ein relevantes Problem; auf entschiedene Ablehnung der Autoren trifft die Keimbahnintervention. Erörtert wird ferner die Rolle der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, denen aufgrund des Fehlens privater Gelder für klinische Studien eine entscheidende Bedeutung in diesem Zusammenhang zukommt.

Themenbereich grüne Gentechnologie: Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft

Die Gentechnologie ist in wenigen Anwendungsgebieten derart gesellschaftlich umstritten, wie bei ihrem Einsatz in der Landwirtschaft und bei der Herstellung von Lebensmitteln. Auch fünf Jahre nach

Abbildung 1: Techniken des „vector targeting“

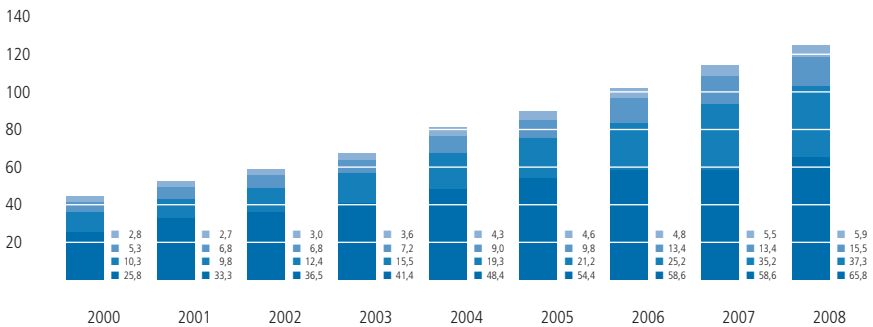


Vektoren besitzen häufig die Fähigkeit, viele verschiedene Zelltypen zu transduzieren. Durch das „vector targeting“ können Vektoren so verändert werden, dass sie nur den gewünschten Zelltyp transduzieren. Eine Möglichkeit ist die Verwendung eines Kopplungsmoduls, das Vektor und Zielzelle miteinander verbindet, wie zum Beispiel bi-spezifische Antikörper (a); alternativ können Liganden in die Außenhülle eingebaut werden, die diese Interaktion vermitteln (b). Wichtig ist in jedem Fall die Unterbindung der natürlichen Liganden-Rezeptor-Interaktion.

Quelle: eigene Darstellung.

dem Ende des Anbaumoratoriums wurden in der EU keine neuen Sorten zum Anbau zugelassen. Im gleichen Zeitraum ist die weltweite Anbaufläche für gentechnisch veränderte Pflanzen um circa 50% auf 125 Millionen Hektar angewachsen (siehe Abbildung 2). Hieran hat die EU nur einen geringen und Deutschland keinen Anteil. Eine restriktive Gesetzgebung und die skeptische Einstellung der Bevölkerung machen den Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen hierzulande de facto unmöglich.

Abbildung 2: Anbauflächen gentechnisch veränderter Pflanzen weltweit



Angaben in Millionen ha. Flächen von oben nach unten: Raps, Baumwolle, Mais, Soja.

Quelle: www.isaaa.org.

Unverändert entwickelt sich das Forschungsgebiet der Pflanzengentechnologie dynamisch weiter. Deren Beiträge reichen mit der Transkriptom-, Proteom- und Metabolomforschung, der Sequenzierung kompletter Pflanzengenome oder dem Smart Breeding über transgene Pflanzen hinaus. Mögliche Innovationspotenziale für die Landwirtschaft bleiben aufgrund des Fehlens einer konsistenten Politik in Deutschland ungenutzt und auch die Forschung selbst wird behindert. Bereits jetzt droht die Abkopplung der deutschen Anwendungsforschung auf der Ebene der Anwendungsforschung von internationalen Forschungsprogrammen.

Querschnitt Grundlagenforschung: Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Technik

In diesem Abschnitt liegt der Fokus auf vier Bereichen, die für die Entwicklung der Gentechnologie grundlegend von Bedeutung sind: Genomforschung und Systembiologie sind ein Schlüssel zu vielen medizinischen und volkswirtschaftlichen Problemen, die heutige Gesellschaften zu lösen haben. Im Bereich der DNA-Sequenzierung ermöglicht der technische Fortschritt eine immer schnellere und kostengünstigere Entschlüsselung nicht nur des menschlichen Genoms. Auf dem Gebiet der RNA-Technologien reicht das Einsatzspektrum über die Grundlagenforschung im engeren Sinne hinaus und umfasst unter anderem die Weiterentwicklung von Nukleinsäurechips, die industrielle Herstellung von Eiweißprodukten, die Krebstherapie und die Nukleinsäure-Pharmakologie. Ein weiteres zentrales Feld aktueller Grundlagenforschung bildet die Epigenetik. Die Forschungen ermöglichen hier ein größeres Verständnis für molekulare Prozesse genetischer Regulation und stellen Anwendungen für die Antikörper-Produktion, für epigenetische Therapien sowie für die Generierung und Verwendung von Stammzellen in Aussicht.

Querschnitt Ethik: Argumentative Dimensionen in der ethischen Bewertung der Gentechnologie

Die ethischen Fragestellungen im Bereich der Gentechnologie werden im Allgemeinen in der Weise bearbeitet, dass für die jeweiligen Anwendungsformen einschlägige ethische Probleme und Fragen erörtert werden. Im Berichtskapitel zur Ethik wird ein anderer Weg gewählt: Im Mittelpunkt steht die Fragestellung, welche grundsätzlichen Betrachtungsweisen und Standpunkte die mannigfachen ethischen Diskurse um die vielfältigen Handlungsoptionen strukturieren, die mit der Gentechnologie verknüpft sind. Das Ziel des Kapitels ist, die Typen und Figuren des Argumentierens zu erfassen, die die zahlreichen ethischen Einzelfragen bestimmen. Hierzu werden die Schlüsselbegriffe und Gesichtspunkte konkurrierender Bewertungen von gentechnischen Handlungsoptionen mittels eines Rasters sich gegenüber stehender Oppositionspaare herausgearbeitet: deontologische versus teleologische Argumentationsform, Menschenwürde versus Tierwürde, biokonservativ versus bioliberal, natürlich versus künstlich. Diese Oppositionspaare erweisen sich nach logischem oder kategorialem Status jeweils als ganz unterschiedlich in ihren Aussagen. Sie führen in Anwendung auf gentechnologische Problemfelder zu je kontradiktorischen ethischen Stellungnahmen und prägen entgegengesetzte Antworten auf die Frage, ob bestimmte gentechnologische Entwicklungen unter ethischen Gesichtspunkten erlaubt oder verboten sein sollen.

Mit diesen Schwerpunkten erarbeitet der Gentechnologiebericht einen systematischen Zugang zur unübersichtlichen Daten- und Faktenfülle. Er legt jedoch keinen besonderen philosophisch-weltan-

schaulichen Denkansatz zu Grunde. Der Bericht will vielmehr den unvoreingenommenen und ergebnisoffenen Diskurs fördern. Als Zielgruppen kommen zum einen Entscheidungsträger aus Politik, aus Fach-, Berufs- und Interessenverbänden sowie aus Nichtregierungsorganisationen infrage, zum anderen die interessierte Öffentlichkeit, also alle Bürgerinnen und Bürger sowie Fachwissenschaftler anderer Wissenschaftsdisziplinen, die sich mit den facettenreichen Themen und Fragestellungen der Gentechnologie beschäftigen. Die BBAW legt mit dem Gentechnologiebericht ein Instrument vor, das zur Versachlichung der Diskussion beitragen möchte.

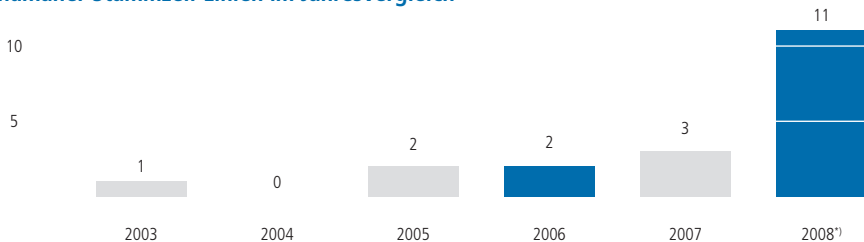
2. Themenbereich Stammzellen: Pluripotente humane Stammzellen (Kernaussagen und Handlungsempfehlungen)

Kernaussagen

Der Beitrag gibt einen Überblick über aktuelle Aspekte der Forschung an pluripotenten humanen Stammzellen. Somit ist die Studie fokussiert auf humane embryonale Stammzellen (hES-Zellen) sowie weitere pluripotente Stammzelltypen des Menschen, insbesondere die durch Reprogrammierung adulter Körperzellen gewonnenen, so genannten induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) (siehe Abbildung 3).

Es werden Parameter zur Charakterisierung von hES-Zellen sowie die internationalen Bemühungen um eine Standardisierung, Registrierung und Langzeitaufbewahrung (Banking) vorgestellt. Diese Daten sowie die weltweit auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung agierenden Länder, die Anzahl der derzeit verfügbaren hES-Zell-Linien und der Publikationen zu hES-Zellen und hiPS-Zellen werden in einer aktuellen Datensammlung erfasst (siehe Tabelle 2).

Abbildung 3: Publikationen über alternative Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien im Jahresvergleich



*) bis Oktober 2008.

Quelle: siehe Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:82.

Tabelle 2: Alternative Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien

Verfahren	Land	Anzahl der Publikationen	Jahr(e)
Herstellung von hES-Zell-Linien aus einzelnen Blastomeren ¹⁾	USA	2	2006, 2008
Herstellung von hES-Zellen aus parthenogenetisch erzeugten Embryonen	Korea	1	2005 ²⁾
	USA	1	2007
Induktion von Pluripotenz durch Fusion somatischer und pluripotenter Zellen	USA	1	2005
Induktion von Pluripotenz durch Fusion somatischer Zellen mit hES-Zell-Zytoplasten	USA	1	2006
Transfer von Genen, deren Produkte mit Pluripotenz assoziiert sind (humane iPS-Zellen)	Japan	2	2007, 2008
	USA	7	2007, 2008
	China	1	2008
Induktion von Pluripotenz durch somatischen Kerntransfer in tierische Eizellen	China	1	2003
Ableitung humaner adulter Keimbahnstammzellen mit Eigenschaften pluripotenter Stammzellen aus humanem Hodengewebe	Deutschland	1	2008

1) Zwar handelt es sich bei Blastomeren um Embryonen im Sinne des deutschen Embryonenschutzgesetzes, jedoch wird die Methode in der internationalen Literatur als „zerstörungsfrei“ bezeichnet, da einzelne Blastomeren dort im Allgemeinen nicht als Embryonen behandelt werden.

2) Hierbei handelt es sich um die Zell-Linie SCNT-hES-1. Diese Linie war 2005 als durch SCNT entstanden publiziert worden. Die Arbeit erwies sich als Fälschung und musste zurückgezogen werden. Allerdings stellte sich im Nachhinein heraus, dass es sich bei SCNT-hESC-1 um eine parthenogenetisch erzeugte humane Zell-Linie handelte (Kim, K. et. al. (2007): Recombination signatures distinguish embryonic stem cells from neonatal mouse testis. In: Cell Stem Cell 1:346–352).

Quelle: siehe Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:82.

Die Studie zeigt, dass die Forschung an pluripotenten Stammzellen ein aufstrebendes, hoch kompetitives, international vernetztes Forschungsfeld ist und sich zu einer Schlüsseltechnologie der Biomedizin entwickelt.

Der Beitrag macht deutlich, dass Zellersatztherapien auf der Grundlage pluripotenter humaner Stammzellen – trotz einer ersten genehmigten auf humanen ES-Zellen beruhenden klinischen Studie – nur eines der möglichen Anwendungsgebiete sind und zudem einen längerfristigen zeitlichen Horizont haben. Humane ES-Zellen, sowie die anderen humanen pluripotenten Stammzellen besitzen darüber hinaus ein großes Potenzial auch auf weiteren Gebieten der medizinischen Forschung, wie der Krankheitsursachen-Forschung, der Wirkstoffforschung, der Pharmakologie und Toxikologie.

Die Entdeckung der Reprogrammierbarkeit von somatischen Zellen zu induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) hat darüber hinaus deutlich gemacht, dass die embryonale Stammzellforschung insgesamt auch die Aussicht auf ganz neue, unerwartete Erkenntnisse eröff-

net, die zur Etablierung neuer Forschungsfelder, wie zum Beispiel der induzierten Pluripotenz, führen können.

Handlungsempfehlungen

1. Forschung an humanen ES-Zellen als Teilgebiet der Stammzellforschung ist ein aufstrebendes Wissenschaftsgebiet, das derzeit nahezu ausschließlich in der Grundlagenforschung angesiedelt ist. Vor einem zelltherapeutischen Einsatz pluripotenter humaner Stammzellen am Menschen sind langfristige und intensive Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Zelltherapieprodukte erforderlich. Dies ist nicht verwunderlich, da die Entwicklung von Therapien mit adulten Stammzellen, wie zum Beispiel Stammzellen des Knochenmarks, auch jahrzehntelange präklinische Forschung erfordert hat, ehe mit adulten Stammzellen Therapien möglich wurden. Dagegen gewinnt die angewandte Forschung mit humanen ES-Zellen in der Wirkstoffforschung, sowie in der Pharmakologie und Toxikologie zunehmend an Bedeutung.

2. Humane iPS-Zellen oder alternative pluripotente Stammzellen, die ohne den Einsatz von Embryonen oder Eizellen gewonnen wurden, können hES-Zellen derzeit nicht ersetzen. Es ist vielmehr anzunehmen, dass hES-Zellen auch weiterhin als Standard für Forschungszwecke benötigt werden. Darüber hinaus kann aus heutiger Sicht noch nicht beurteilt werden, welcher der vorgestellten pluripotenten Stammzelltypen in zukünftig entwickelten Zelltherapien zum Einsatz kommen wird. Aus diesen Gründen ist Forschung an allen Stammzellsystemen erforderlich, da aus der parallelen Erforschung der unterschiedlichen Stammzelltypen Erkenntnisse gewonnen werden, die die Stammzellforschung insgesamt voran bringen werden.

3. Im Gegensatz zur Gewinnung von hES-Zellen erfolgt die Herstellung von hiPS-Zellen ohne den Verbrauch von menschlichen Embryonen oder Eizellen und ist in dieser Hinsicht ethisch unbedenklich. Unproblematisch ist die Entwicklung zukünftiger Zelltherapien auf der Grundlage von humanen iPS-Zellen, wobei pluripotente Zellen nur in der Kulturschale vermehrt und für die Herstellung spezialisierter somatischer Zellen und Gewebe verwendet würden. Wichtig ist hierbei, neben der Berücksichtigung des Entwicklungspotenzials der Zell-Linien, zwischen Herstellung und experimenteller Untersuchung von hiPS-Zellen in vitro und ihrer Verwendung in vivo zu unterscheiden. In Bezug auf die Verwendung humaner iPS-Zellen sprechen wir die folgenden Empfehlungen aus:

3.1 Die Verwendung von humanen iPS-Zellen sollte neben dem Einsatz in der Grundlagenforschung, der Pharmakologie und Toxikologie auf in-vitro-Verfahren zur Gewinnung spezialisierter Zellen für die Geweberegeneration und Zelltherapie begrenzt werden. Das heißt, dass mit humanen iPS-Zellen keine Aggregationsexperimente nach der „Sandwichtechnik“ (Beier, 2001; Wobus, 2008) durchgeführt werden dürfen, die auf die Erzeugung eines kompletten lebensfähigen Organismus zielen.

Grundsätzlich könnten sich weder in vitro befruchtete Eizellen (IVF-Embryonen), noch Kerntransfer-Blastozysten (oder iPS/ES-Zell-Konstrukte) ohne manipulative Eingriffe beziehungsweise Handlungen des Menschen, Implantation in den Uterus und Entwicklung im mütterlichen Organismus zu einem Individuum entwickeln.

3.2 Forschung zur Entwicklung von Gameten aus humanen iPS-Zellen in vitro muss ethischen Normen unterliegen. Es wird davon ausgegangen, und jüngste Arbeiten weisen darauf hin (Park et al., 2009), dass sich in Zukunft aus menschlichen iPS-Zellen in vitro auch Keimzellen entwickeln lassen. Dabei dürfen experimentelle in-vitro-Untersuchungen zur Analyse der Keimzell-Entwicklung oder von Gameten-Fehlentwicklungen keinen Beschränkungen unterliegen, solange sie unter in-vitro-Bedingungen (in der Kulturschale) stattfinden. Dagegen ist eine mögliche Verwendung von aus hiPS-Zellen abgeleiteten Gameten für reproduktive Zwecke schon deshalb nicht zu rechtfertigen, weil man in diesem Fall die Sicherheit dieses Vorgehens vorab in einem Versuch am Menschen mit derzeit unkalkulierbaren medizinischen Risiken testen müsste.

3.3 Die Stammzellforschung – einschließlich der Arbeiten zur induzierten Pluripotenz und zur Epigenese – ist ein biomedizinisches Forschungsfeld mit weitreichenden und neuartigen Möglichkeiten für die regenerative Medizin und die medizinische Versorgung. Zugleich wird die Bedeutung kommerzieller Anwendungen deutlich, da dieses Gebiet auch für Firmen, die Zell- und Gewebetransplantate oder Testverfahren für die Pharmakologie und Toxikologie entwickeln, von großer ökonomischer Relevanz sein wird. Daraus folgt, dass diese Forschung in den Grundlagen- und angewandten Gesundheitswissenschaften verstärkter Förderung bedarf. Weiterhin wird deutlich, dass Rahmenbedingungen für eine ökonomische Verwendung von hiPS-Zell-Derivaten für kommerzielle Ziele derzeit noch fehlen.

3.4 Die medizinische Anwendung der zukünftig aus humanen iPS-Zellen gewonnenen Spenderzellen erfordert einen hohen wissenschaftlich-technischen und materiellen Aufwand und sollte nur unter Zugrundelegung strengster Qualitätskriterien durchgeführt werden. Es wird vorgeschlagen – zumindest in der Anfangsphase – therapeutische Maßnahmen am Menschen auf der Grundlage reprogrammierter humaner iPS-Zell-Derivate auf solche Zentren zu beschränken, die einer strengen Akkreditierung/Lizenzierung unterliegen. Zugleich sollten die Arbeiten transparent gemacht werden, wie es zum Beispiel in Regelungen der Bundesärztekammer erfolgt. So hatte vor Einführung des ESchG die Bundesärztekammer für diesen Bereich restriktive standesrechtliche Regelungen erlassen. Deren Einhaltung wurde durch eine zentrale, interdisziplinäre Kommission überprüft, die der Öffentlichkeit gegenüber zur Rechenschaft verpflichtet war. Eine vergleichbare Kommission könnte für Transparenz auf diesem Gebiet sorgen, beziehungsweise in Kooperation mit der ZES diese Arbeiten dokumentieren.

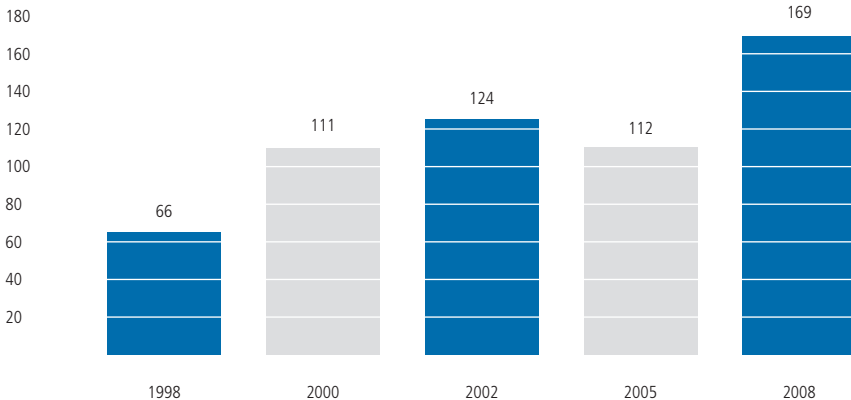
Unabhängig davon wird das Monitoring-System, das die BBAW mit dem Gentechnologiebericht etabliert hat, die Entwicklung auf diesem Gebiet weiter beobachten.

3. Themenbereich Gendiagnostik: Molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin (Kernaussagen und Handlungsempfehlungen)

Kernaussagen

Im ersten deutschen Gentechnologiebericht 2005 wurde festgestellt, dass in der medizinischen Praxis derzeit und in absehbarer Zukunft der molekulargenetischen Diagnostik eine zentrale Bedeutung zukommt. Jetzt, etwa fünf Jahre später, hat sich diese Aussage nicht nur voll bestätigt (siehe Abbildung 4), sondern gilt derzeit angesichts der rasanten technologischen Entwicklung in noch stärkerem Maße auch bereits für die nahe Zukunft.

Abbildung 4: Anzahl der Einrichtungen, die Gentests durchführen



Quelle: siehe Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:141.

Die Zahl identifizierter Gene, die ganz überwiegend monogen bedingten Krankheiten zu Grunde liegen, hat sich von Tausend im Januar 2000 bis Mitte 2009 mehr als verdoppelt. Parallel hierzu erfährt auch die Chromosomendiagnostik eine tiefgreifende Veränderung. An die Stelle der lichtmikroskopischen Untersuchung von Chromosomen tritt in zunehmendem Maße die Chip-Diagnostik („Array-CGH“) mit einer um mehr als hundertfach gesteigerten Auflösung und der Option, das Verfahren weitgehend zu automatisieren. In den kommenden Jahren wird diese Technologie die konventionelle Karyotypanalyse weitgehend ersetzen.

Gestützt auf die Chip-Technologie wurde eine große Anzahl neuer DNA-Varianten identifiziert, so genannte „copy number variants“ (CNVs), die wenige Tausend bis mehrere Millionen Basenpaare umfassen und von Individuum zu Individuum erheblich variieren können. Die Unterscheidung pa-

thogenetisch relevanter und funktionell neutraler CNVs ist jedoch ein großes Problem, welches sich wahrscheinlich nur durch serielle Untersuchung großer Kohorten von Patientinnen und Patienten sowie gesunden Kontrollen lösen lässt. Die Kosten für die DNA-(Re-)Sequenzierung werden in den kommenden Jahren weiter drastisch zurückgehen, sodass die Sequenzierung eines humanen Genoms für 1.000 US\$ schon in wenigen Jahren möglich erscheint. Dies wird weitreichende Konsequenzen für die Genomforschung und für die molekulare Diagnostik bekannter Gendefekte haben. Bereits jetzt zeichnet sich ab, dass die individuellen Unterschiede auf DNA-Niveau noch weitaus größer sind als bisher bereits angenommen; das wird die Erkennung medizinisch relevanter Sequenzveränderungen zusätzlich erheblich komplizieren.

Mit der Verabschiedung des Gendiagnostikgesetzes im April 2009 hat der Gesetzgeber für die genetische Diagnostik einen Arztvorbehalt fixiert und die Akkreditierung der Laboratorien vorgeschrieben, die genetische Analysen durchführen. Der genetischen Beratung kommt in dem Gesetz ein besonders Gewicht zu. Speziell bei pränataler und prädiktiver Diagnostik ist sie vor und nach der Untersuchung verpflichtend. Das Gesetz verbietet heimliche Abstammungsgutachten. Im Arbeits- und Versicherungsrecht wird jetzt im Wesentlichen die bestehende Praxis gesetzlich vorgeschrieben. Neu ist das explizite Verbot vorgeburtlicher Untersuchungen auf spätmanifestierende Krankheiten. Eine hohe Verantwortung kommt der geplanten Gendiagnostik-Kommission zu, der weitreichende Kompetenzen übertragen werden.

Handlungsbedarf

Zukünftig wird man nicht umhin kommen, Prioritäten hinsichtlich des Einsatzes der molekulargenetischen Diagnostik und ihrer Finanzierung zu setzen. Um einen fairen Interessenausgleich innerhalb der Solidargemeinschaft der Versicherten zu ermöglichen, sollte dies auf der Basis einer strukturierten Evaluation genetischer Tests geschehen.

Das Gendiagnostikgesetz greift in Bereiche ein, die bisher durch ärztliches Standesrecht geregelt wurden. So sieht es vor, dass Untersuchungen genetisch bedingter Krankheiten allen Ärztinnen und Ärzten, unabhängig von ihrer Qualifikation gemäß der Weiterbildungsordnung, offen stehen und dass die Gendiagnostik-Kommission die Anforderungen an die Qualifikation zur Genetischen Beratung bestimmt. Bei der Umsetzung des Gesetzes wird es daher entscheidend darauf ankommen, die bisherigen Qualifikationsmaßstäbe beizubehalten.

Das „1.000-\$-Genom“ eröffnet der Forschung neue Perspektiven und wird die genetische Diagnostik tiefgreifend verändern. An die Bundesregierung und die Förderorganisationen gerichtet, werden hierzu folgende Empfehlungen ausgesprochen:

- ▶ sich mit den Konsequenzen der rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der Genomsequenzierung für die Gesundheitsforschung und Krankenversorgung zu befassen und geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um eine der Wirtschaftskraft und dem Forschungspotenzial unseres Landes angemessene deutsche Beteiligung zu ermöglichen;

- ▶ im Rahmen von Untersuchungen zur genetisch bedingten Variabilität des Menschen den Schwerpunkt auf die Erforschung von pathogenetisch relevanten Veränderungen zu legen, die Etablierung entsprechender Kohorten von Patientinnen und Patienten sowie deren Familien zu fördern und bereits vorhandene, geeignete Kohorten zu identifizieren. Nach britischem Vorbild wird in diesem Zusammenhang die Einsetzung eines Gremiums aus Vertretern der relevanten Forschungsgebiete (Humangenetik/Genomforschung, Epidemiologie, klinische Forschung, Infektionsbiologie und Arzneimittelforschung) empfohlen;
- ▶ parallel hierzu sollten die datenschutzrechtlichen und gesellschaftlichen Rahmenbedingungen für die humangenetische Forschung unter der Nutzung von Biobanken geklärt werden. Da die Inanspruchnahme dieser Proben oftmals länderübergreifend erfolgt, sollte eine Regelung auf EU-Ebene angestrebt werden;
- ▶ die klinische Genetik nach dem Vorbild anderer europäischer Länder wie Großbritannien, den Niederlanden, Belgien und Dänemark an großen (universitären) Zentren zu konzentrieren, zu vernetzen und massiv zu verstärken, um die Erkennung krankheitsrelevanter Genomveränderungen zu beschleunigen, einheitliche Qualitätsstandards für die Genomdiagnostik zu gewährleisten, zusätzliche Kapazität zur Vermittlung dieser Informationen im Rahmen der genetischen Beratung zu schaffen und dem sich abzeichnenden akuten Mangel an ausgebildetem Fachpersonal zu begegnen.

Genetisch bedingte Krankheiten sind in ihrer Ursache für den Einzelnen nicht beeinflussbar. Deshalb darf das Solidarprinzip der Verteilung des finanziellen Risikos auf viele Schultern nicht unterminiert werden, auch nicht zum Beispiel durch das Angebot niedrigerer Versicherungsprämien an Individuen mit geringem genetischen Risiko. Daher sollten die Bemühungen zur Vereinfachung und Vereinheitlichung des Krankenversicherungssystems mit dem Ziel der Schaffung einer kollektiven Versicherung für die gesamte Bevölkerung, welche alle Krankheitsrisiken abdeckt, verstärkt werden.

Darüber hinaus sollten Genetik und Genomik deutlich stärker als bisher in den medizinischen Curricula verankert werden. Wichtig erscheint zudem, dass die Grundlagen hierfür bereits an den Schulen vermittelt werden. Trotz der gerade erst erfolgten Verabschiedung des Gendiagnostikgesetzes ist die Diskussion über den Umgang mit genetischen Daten nicht beendet. Sie darf nicht auf die beteiligten Sachverständigen beschränkt bleiben, weil dieses Thema viele Facetten hat und jedes einzelne Individuum betrifft. So wird es aufgrund der neuen diagnostischen Möglichkeiten in Zukunft immer einfacher werden, sich detaillierte Informationen zu eigenen genetischen Dispositionen zu verschaffen. Daraus resultiert ein Konflikt zwischen dem individuellen Recht auf Wissen und dem Recht auf Nichtwissen Dritter, von Verwandten bis hin zu Mitgliedern derselben Bevölkerungsgruppe. Dieser Konflikt wird sich in Zukunft verschärfen. Um sich damit auseinandersetzen zu können, muss die Gesellschaft über die Konsequenzen der Genomforschung und Gendiagnostik umfassend informiert werden. Deutschland hat auf diesem Sektor gegenüber Nachbarländern einen deutlichen Rückstand, und die Bundesregierung wird aufgefordert, hier durch geeignete Maßnahmen Abhilfe zu schaffen.

4. Themenbereich Gentherapie: Somatische Gentherapie (Kernaussagen und Handlungsempfehlungen)

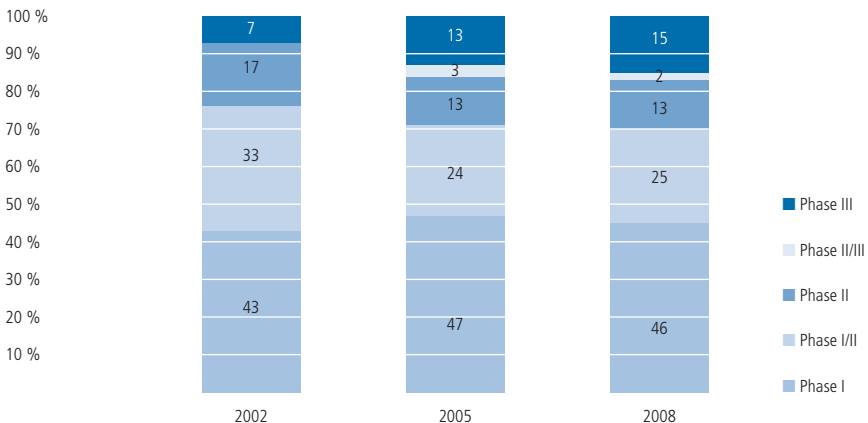
Somatische Gentherapie

Die Entwicklung der Vektor- und Gentransfertechnologien ist weiterhin zentrales Thema innerhalb der gentherapeutischen Forschung. Dabei erfolgt zunehmend eine Diversifizierung hinsichtlich unterschiedlicher Anwendungen und entsprechend geeigneter Vektoren. Neue Technologien für gezielte Genreparaturen zeigen eine verbesserte Effizienz und könnten in näherer Zukunft klinische Reife erlangen, zumal sich abzeichnet, dass auch das Nebenwirkungsrisiko viel geringer werden könnte.

Inzwischen gelangen wesentliche Fortschritte bei klinischen Anwendungen zum Beispiel bei der ADA-SCID Krankheit (langfristiger klinischer Effekt, das heißt mehr als zehn Jahre ohne schwere, therapiebedingte Nebenwirkungen); auch bei der Makuladegeneration wurden positive Ergebnisse erzielt. Als Monotherapie könnte die Gentherapie bei einigen monogen bedingten Krankheiten in naher Zukunft potenziell das Mittel der Wahl sein. Bei den viel häufiger behandelten, komplexen Krankheiten (Krebs oder Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems) ist weiterhin eher ein Zusammenspiel mit etablierten Therapien denkbar.

In Deutschland lässt sich gegenwärtig eine Stagnation bei den klinischen Studien im Bereich der Gentherapie feststellen (siehe Abbildung 5). Dabei stehen solche Forschungsrichtungen in „Konkurrenz“ zu anderen neuen Therapieansätzen (z.B. SmallMolecules, Antikörper). Von essenzieller Bedeutung sind hier auch die Fortschritte in der Zelltherapie, der (stammzell-) biologischen Grundlagenforschung, bei bildgebenden Verfahren oder der Toxikologie. Absehbare Fortschritte bei der Entwicklung und Anwendung induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS) lassen zum Beispiel längerfristig

Abbildung 5: Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland (nach Phasen)



Pilotstudien sind den Phase-I-Studien zugeordnet.

Quelle: DeReG-Datenbank.

Tabelle 3: Öffentliche Förderung für Gentherapie in Deutschland

	Laufzeit	Fördervolumen gesamt in Euro	Durchschnittliches Fördervolumen pro Jahr in Euro
BMBF-Programme			
1) Verbundprojekt TreatID: Behandlung schwerer Immundefekte mit genmodifizierten Stammzellen			
Teilprojekt 6a – Expression sezernierter Peptide zur Gentherapie der HIV Infektion und Teilprojekt 6b –Begleituntersuchungen zur Gentherapie der Chronischen Granulomatose	01. 10. 2005– 31. 12. 2008	543.319	167.175
Teilprojekt 5 „Genotoxizität retroviraler Vektoren“	01. 01. 2006– 31. 12. 2008	327.380	109.123
Teilprojekt 7 – Etablierung der GMP-Produktion von SIN-Vektoren sowie Teilprojekt 1, Teilprojekt 2, Teilprojekt 3 – Durchführung von klinischen Studien	01. 01. 2006– 31. 12. 2008	2.712.674	904.225
Teilprojekt 4 – Klonalitätsanalyse von gen-modifizierten Zellen in vivo	01. 04. 2006– 31. 03. 2009	128.704	42.901
2) Gentransferstudienregister DeReG	01. 08. 2002– 31. 10. 2008	902.076	144.332
3) Verbundprojekt: Gen-Immuntherapie bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom			
Gentherapie für die selektive Induktion von Apoptose durch TRAIL (TP 1)	01. 10. 2006– 30. 09. 2009	266.070	88.690
DFG-Programme			
Schwerpunkt 1230: Mechanisms of gene vector entry and persistence/Schwerpunktprogramm	seit 01. 04. 2006	Gesamt: 3,3 Mio.	
Grundlagen und Anwendung adoptiver T-Zell-Therapie	seit 2006	für 2006: 1,1 Mio. für 2007: 2,0 Mio.	

Quelle: siehe Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:216.

neue Perspektiven im Hinblick auf die Kombination gentherapeutischer Ansätze mit dem Tissue Engineering wahrscheinlich werden. Für die klinische Umsetzung von gentherapeutischen Ansätzen ist eine breitere Etablierung der technologischen Voraussetzungen (so genannte good manufacturing practice (GMP-)Technologien) im universitären und privatwirtschaftlichen Rahmen unabdingbar.

Enhancement

Das Enhancement ist weiterhin ein relevantes Problem, vor allem vor dem Hintergrund eines möglichen Gendopings. Die zunehmende Sicherheit der Vektoren und effektivere Kontrollmechanismen

für herkömmliche Dopingsubstanzen im Hochleistungssport könnten Gendoping zukünftig attraktiver machen. Unabhängig von den technischen Entwicklungen behalten die rechtlichen und ethischen Argumente gegen das genetische Enhancement nach wie vor ihre Gültigkeit.

Keimbahnintervention

Auch die Keimbahnintervention könnte durch die Entwicklung nebenwirkungsreduzierter Technologien in anderen Ländern wieder stärker in den Fokus rücken. Die Keimbahnintervention, selbst wenn sie technisch machbar wäre, lehnt die Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der BBAW aus ethisch begründeten moralischen Urteilen heraus weiterhin kategorisch ab.

Öffentliche und private Förderung

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Bundesministerium für Bildung und Forschung versuchen zwar durch gezielte Förderung klinischer Studien, den Bereich der klinischen Umsetzung zu fördern (siehe Tabelle 3); das Fehlen privater Gelder macht sich aber bemerkbar. Auch die Infrastruktur, zum Beispiel die Ausstattung mit GMP-Zentren, ist unzureichend. Beide Aspekte sind für die Gen- wie auch Zelltherapie von unmittelbarer Bedeutung; die jetzige Situation kann daher in naher Zukunft zu einem Rückgang in der klinischen Forschung und Anwendung führen.

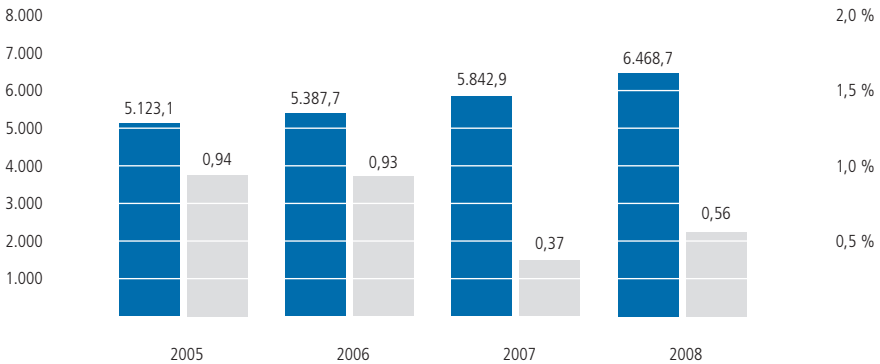
5. Themenbereich grüne Gentechnologie: Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft (Kernaussagen und Handlungsempfehlungen)

Das Forschungsgebiet der grünen Gentechnik entwickelt sich international unverändert äußerst dynamisch, und Forscher arbeiten gegenwärtig an gentechnisch veränderten Pflanzen (gv-Pflanzen) der zweiten und dritten Generation. Flankiert werden diese Arbeiten durch eine umfassende Bestandsaufnahme der zellbiologischen Abläufe (Transkriptom-, Proteom- und Metabolomforschung) und die vollständige Sequenzierung einer wachsenden Anzahl von Pflanzengenomenen.

Die Beiträge der Gentechnologie für die moderne Pflanzenzüchtung reichen über transgene Pflanzen hinaus. Gentechnische Verfahren haben wesentlich dazu beigetragen, das Wissen über einzelne Gene und ihre Bedeutung für den Phänotyp zu erweitern, und die Smart-Breeding-Technologien zu etablieren.

Das Smart Breeding bildet ebenso wie cisgene Pflanzen keine gleichwertige Alternative gegenüber transgenen Verfahren. Insbesondere bei Pflanzen, die zur Herstellung von Grundstoffen für die Industrie (Plant-Made-Industrials) oder von Pharmazeutika (Plant-Made-Pharmaceuticals) dienen, kann das Smart Breeding wegen seiner Beschränkung auf kreuzbare Arten zumeist nicht eingesetzt werden. Auch bei Ansätzen zur verbesserten Verwendung pflanzlicher Biomasse (z.B. Biokraftstoffe der 2. Generation) bleiben über die Artgrenzen hinaus gehende Gentransfers notwendig.

Abbildung 6: Öffentliche Forschungsaufwendungen des BMBF



■ Gesamte Forschungsaufwendungen des BMBF in Millionen Euro.

■ Anteil folgender Programme an den gesamten Forschungsaufwendungen des BMBF in %: Nachhaltige BioProduktion, Netzwerke der molekularen Ernährungsforschung, Inno Regio, Ernährung – moderne Verfahren der Lebensmittelerzeugung, Biologische Sicherheitsforschung, GABI, GABI-Future, Plant Genomics ERA-NET, Bioindustrie 2021, siehe Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:306.

Quelle: siehe Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:309.

Derzeit spiegeln diese Beispiele in erster Linie theoretische Potenziale der grünen Gentechnik wider und befinden sich zumeist, von Ausnahmen abgesehen, erst im Stadium der Grundlagenforschung. Besonders diese und andere zukunftsorientierte Anwendungen der grünen Gentechnik, wie eine verbesserte Nährstoffzusammensetzung und -nutzungseffizienz oder die Optimierung von Kulturpflanzen aus Drittwelt- und Schwellenländer) sollten in Deutschland öffentlich gefördert und weiter entwickelt werden.

Für dieses Ziel fehlt in Deutschland unverändert eine konsistente Politik: Während das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) technologische Entwicklungen und die Sicherheitsforschung fördert (siehe Abbildung 6), bremst das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) die konkrete Anwendung von Ergebnissen. Mögliche Innovationspotenziale für die Landwirtschaft bleiben ungenutzt und auch die Forschung selbst wird behindert. Für die Entwicklung neuer gv-Sorten und für die ökologische Sicherheitsforschung, bei der Deutschland international mit führend ist, sind Freilandexperimente unabdingbar. Die Zerstörung von genehmigten Freilandversuchen ist weder ein legitimes Mittel des Protestes noch rechtsstaatlich tolerierbar.

Bereits jetzt droht der deutschen Forschung auf der Ebene der Anwendungsforschung die Abkopplung von internationalen Forschungsprogrammen zur grünen Gentechnik. Diese gilt es ebenso zu verhindern, wie die weitere Abwanderung der gewerblichen Forschung und der Nachwuchswissenschaftler ins Ausland, welches 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.

Grundsätzliche Einwände gegen die Sicherheit der grünen Gentechnik können nicht als zentrales Argument gegen den Einsatz der Transformationstechnik bei Pflanzen herangezogen werden.

Potenzielle gesundheitliche Risiken werden für jeden Einzelfall im Rahmen der verbindlichen Zulassung intensiv überprüft. 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.

Tabelle 4: Flächenanteil gentechnisch veränderter Sorten an der landwirtschaftlichen Nutzfläche einer Kulturart

Mais	2006	2007	2008
	Anteil Anbaufläche gv-Sorten an landwirtschaftlicher Nutzfläche %	Anteil Anbaufläche gv-Sorten an landwirtschaftlicher Nutzfläche %	Anteil Anbaufläche gv-Sorten an landwirtschaftlicher Nutzfläche %
Deutschland	<0,1	0,143	0,152
Baden-Württemberg	<0,1	<0,1	<0,1
Bayern	<0,1	<0,1	<0,1
Berlin	0	0	0
Brandenburg	0,370	0,978	0,792
Bremen	0	0	0
Hamburg	0	0	0
Hessen	0	<0,1	0
Mecklenburg-Vorpommern	0,264	0,601	0,639
Niedersachsen	<0,1	<0,1	<0,1
Nordrhein-Westfalen	0	0	0
Rheinland-Pfalz	<0,1	<0,1	<0,1
Saarland	0	0	0
Sachsen	0,310	0,730	1,145
Sachsen-Anhalt	<0,1	0,128	0,195
Schleswig-Holstein	0	0	<0,1
Thüringen	0	<0,1	<0,1

Quelle: siehe Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:321.

Mögliche ökologische Effekte sind wie bisher im Rahmen der Zulassung von gv-Pflanzen am Einzelfall zu überprüfen. Einerseits muss hierbei ausgeschlossen werden, dass ihr Anbau nicht zur Verschärfung der ökologischen Probleme der heute üblichen Landwirtschaftspraxis führt. Andererseits wäre es falsch, die positiven Möglichkeiten von gv-Pflanzen zur Verbesserung der Umweltwirkung im landwirtschaftlichen Anbau unberücksichtigt zu lassen, die sie nachweislich gegenüber den konventionellen Anbaumethoden besitzen können (z. B. eine Insektizideinsparung).

Solange in der Europäischen Union die Grundsatzentscheidung gilt, gv-Pflanzen nach Überprüfung zum Anbau zuzulassen, dürfen die nationalen Regeln der nachbarschaftlichen Koexistenz zwischen Gentechnik-nutzender und Gentechnik-meidender Landwirtschaft nicht dazu führen, ihren Anbau de facto unmöglich zu machen.

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 darf nicht dazu missbraucht werden, den Einsatz von gv-Pflanzen ohne konkreten wissenschaftlichen Nachweis einer Gefährdung von Natur oder Mensch einzuschränken.

Ob die Durchsetzung der Gentechnik im Lebensmittelbereich an einer mangelnden Kaufbereitschaft der Verbraucher scheitert, ist unverändert offen. Lebensmittelhersteller und Lebensmittelhandel bieten aufgrund der verbreiteten öffentlichen Skepsis und wegen des organisierten gesellschaftlichen Drucks gegenwärtig fast keine Lebensmittel an, bei denen der Einsatz von GVO ausgewiesen ist. Außerdem besitzen die bisher zugelassenen gv-Pflanzen keinen unmittelbar erkennbaren Nutzen für Verbraucher.

In Deutschland werden gv-Sorten in den nächsten Jahren keinen nennenswerten Anteil am Anbau einnehmen (siehe Tabelle 4). Die Gründe hierfür existieren unabhängig vom jüngst erfolgten Anbauverbot von MON810. Gleichzeitig findet die Gentechnik im Lebensmittelbereich auch in Deutschland Anwendung, zum Beispiel in der Form von Lebensmittelzusatzstoffen aus gv-Mikroorganismen oder als Futtermittel aus gv-Pflanzen. Beide Einsatzgebiete müssen nach EU-Recht nicht gekennzeichnet werden. Die in Deutschland eingeführte Kennzeichnung „ohne Gentechnik“ stellt zwar eine sinnvolle Ergänzung der EU-Kennzeichnung dar, sie erlaubt aber unverändert Ausnahmen, die im Sinne einer vollständigen nachweisunabhängigen Kennzeichnung ausgeschlossen werden müssen.

Weltweit besitzen – anders als in Deutschland – gv-Pflanzen beim Anbau sowie bei Futter- und Lebensmitteln eine wachsende Bedeutung. Trotz des höheren Preises für das Saatgut können auch gerade Kleinbauern in Schwellenländern vom Anbau von gv-Sorten profitieren, da sich Verluste durch einen Schädlingsbefall reduzieren. Eine Abhängigkeit der Landwirte, ausschließlich auf einen einzigen Saatgutanbieter angewiesen zu sein, besteht derzeit nicht. Auch bedeuten Patente, die die Nutzung der Vorjahresernte zur Aussaat (Nachbau) mit Lizenzgebühren verknüpfen, keine höhere Abhängigkeit im Vergleich zu den vielfach eingesetzten Hybridsorten. Landwirte müssen auch in Zukunft die faire Wahlmöglichkeit behalten, Sorten anzubauen, die ohne Gentechnik hergestellt wurden. Für die Zukunft muss außerdem sichergestellt bleiben, dass Patente allein auf Erfindungen erhoben werden dürfen, nicht aber auf die bloße Gensequenz, die auch in traditionellen Landsorten enthalten ist.

6. Querschnitt Grundlagenforschung: Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Technik (Kernaussagen und Handlungsempfehlungen)

Für den Bereich der Grundlagenforschung wurden in dem Bericht exemplarisch vier Bereiche einer näheren Analyse unterzogen. Es sind dies erstens die Entwicklung systembiologischer Ansätze in ihrer Wechselwirkung mit der (Human)genomforschung, zweitens die Entwicklung neuer Sequenziertechnologien und ihre Auswirkung auf die pathogenetische Diagnostik und Therapie, drittens das Entwicklungspotenzial von RNA-Technologien, und viertens die Entwicklung der Epigenetik.

Genomforschung und Systembiologie

Genomforschung und Systembiologie sind der Schlüssel zu vielen der medizinischen und volkswirtschaftlichen Probleme, die heutige Gesellschaften zu lösen haben. Es bedarf daher einer gezielten Förderung in diesem Bereich. Die Förderung sollte sich konzentrieren auf (1) die Integration von Genomforschung und Systembiologie, (2) ein entsprechende Technologie- und Bioinformatik-Entwicklung und (3) riskante, aber innovative Projekte.

Genomsequenzierung

Es muss dafür Sorge getragen werden, dass Deutschland einen angemessenen Beitrag zur Weiterentwicklung der Sequenziertechnologien leistet. Bei der durch die neuen Technologien ermöglichten Erforschung der genetischen Variabilität des Menschen sollte der Schwerpunkt auf pathogenetisch relevante Veränderungen gelegt werden. Die klinische Genetik sollte an großen universitären Zentren konzentriert werden. Es wird die Einsetzung eines Gremiums zur Identifizierung besonders wichtiger Krankheitsbilder unter Einbeziehung von Humangenetik/Genomforschung, Epidemiologie, klinischer Forschung, Infektionsbiologie und Arzneimittelforschung empfohlen.

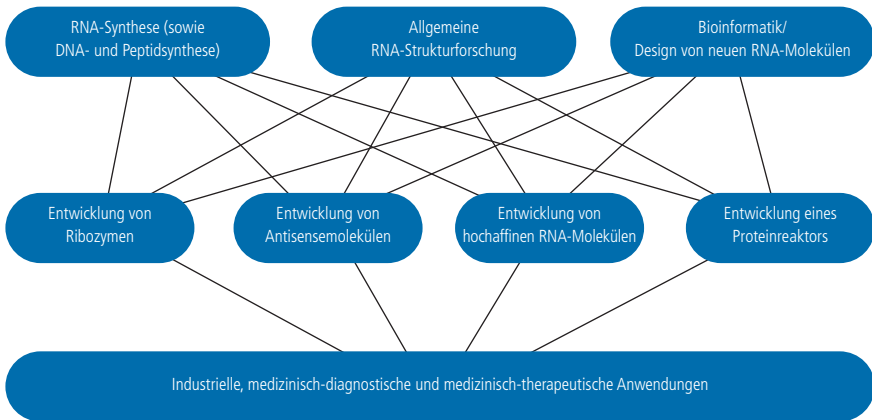
RNA-Technologien

RNA-Technologien sind molekulare Technologien der Gegenwart und der Zukunft, die besonderer Förderung würdig sind. Ihre Einsatzgebiete sind vielfältig und reichen von der Grundlagenforschung im engeren Sinne, der Weiterentwicklung von Nukleinsäurechips, der industriellen Herstellung von Eiweißprodukten bis zur Krebstherapie und Nukleinsäure-Pharmakologie (siehe Abbildung 7).

Epigenetik

Die Epigenetik bietet konzeptionell neue Ansätze für das Verständnis molekularer Prozesse genetischer Regulation sowohl in der normalen Entwicklung als auch bei Krankheitsverläufen. Die Epigenetik stellt heute eines der zentralen Felder der Grundlagenforschung dar, die verstärkt gefördert werden müssen. Epigenetische Forschung bietet die Aussicht auf breit gestreute Anwendung in den Bereichen der Antikörper-Produktion, epigenetischer Therapieansätze sowie der Generierung und Verwendung von Stammzellen.

Abbildung 7: Wissenschaftliche Voraussetzungen und Ziele für die Etablierung der RNA-Technologien



Quelle: Erdmann et al., 2006:49.

Die Genomforschung und die Systembiologie müssen als Schlüsselbereiche einer zukünftigen Biologie und Medizin durch gezielte Investitionen gefördert werden. Gerade zur Entwicklung anwendungsnaher Ansätze ist es entscheidend, vorhandene Zentren der Genomforschung und Systembiologie zu Zentren der „systems genomics“ auszubauen und international kompetitive Zentren zu schaffen.

Wichtig ist außerdem, die bisherige Tradition der Förderprogramme des BMBF fortzusetzen (z.B. QuantPro – Quantitative Analyse zur Beschreibung dynamischer Prozesse in lebenden Systemen) und den Bereich der Technologieentwicklung, insbesondere der Bioinformatik, durch gezielte Förderprogramme weiter zu unterstützen. Ohne die zentrale Rolle des BMBF in den Bereichen Genomforschung und „systems genomics“ ist eine Beteiligung Deutschlands bei diesen Schlüsselentwicklungen der medizinisch-biologischen Forschung nicht denkbar.

Auch innovative, ergebnisoffene Forschungen müssen gefördert werden. Ein Teil der Fördermittel soll daher für die „blue sky research“ zur Verfügung stehen, das heißt für eine innovative Hochrisikoforschung zur Verfolgung wichtiger genereller Zielsetzungen.

Der Politik und den Förderorganisationen in Deutschland wird ferner empfohlen, sich eingehend mit den Konsequenzen für die Gesundheitsforschung und Krankenversorgung zu befassen, die aus den Entwicklungen im Bereich der Genomsequenzierung resultieren. Zudem müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um eine der Wirtschaftskraft und dem Forschungspotenzial des Landes angemessene deutsche Beteiligung zu gewährleisten.

7. Querschnitt Ethik: Argumentative Dimensionen in der ethischen Bewertung der Gentechnologie (einleitend zu Kapitel 7)

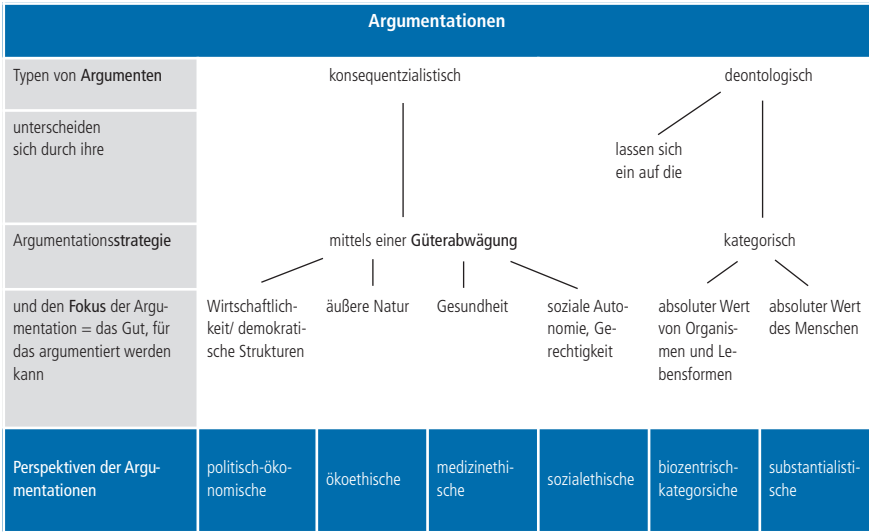
In seiner Aufgabe, zu den Entwicklungen in der Gentechnologie und zu deren Implikationen Stellung zu nehmen, greift der Gentechnologiebericht auf ein spezifisches Instrument zur Rationalisierung der Fülle an vorliegenden Informationen und Daten zurück: die Erstellung von Indikatorensets (Hucho et al., 2005:17ff.). Ziel ist es, das Indikandum „Gentechnologie“ als ein komplexes und unübersichtliches Problemfeld mittels messbarer und repräsentativer Kenngrößen (Indikatoren) möglichst eindeutig darzustellen und so zur Aufklärung von Problemen und Kontroversen beizutragen oder sich abzeichnende Entwicklungstrends zu erfassen. Bei aller Notwendigkeit zur begrifflichen und konzeptionellen Differenzierung angesichts vorliegender unterschiedlicher Begriffsverwendungen in verschiedenen Fachdisziplinen (ebd.), ist die maßgebliche Eigenschaft, die solche Indikatorensets für ihre angemessene Verwendung durch den Gentechnologiebericht auszeichnen sollen, dass sie gemessene, letztlich beobachtbare, quantitative Kenngrößen sind.

Die Messbarkeit und Quantifizierbarkeit von Kenngrößen wird allerdings umso schwieriger, je „weicher“ die zu beschreibenden Phänomengebiete sind. Insbesondere dadurch, dass das Aufmerksamkeitsfeld des Gentechnologieberichts der Sache nach sehr weit aufgefächert ist (und für eine angemessene Würdigung des Phänomens „Gentechnologie“ auch sein muss), womit er neben wissenschaftlichen, technischen und ökonomischen auch ethische, politische und gesellschaftliche Aspekte berücksichtigt, ist der Anspruch, aussagekräftige Indikatoren aufzustellen, nicht in allen Fällen adäquat einlösbar. Mit Blick auf die ethische Querschnittsdimension bestimmter Forschungszweige und Technologiefelder hat der Gentechnologiebericht auf diese Rahmenbedingung seiner Studien bisher so reagiert, dass die für konkrete Anwendungsformen einschlägigen ethischen Problemfelder dargestellt wurden – zumeist in Form einer ethischen Erörterung zu einer umschriebenen Fragestellung.

Im Folgenden wird ein anderer Weg gewählt: Der ursprünglich idealen Zielvorgabe des Gentechnologieberichts, ein „Observatorium“ für die Entwicklungen in der Gentechnologie insgesamt darzustellen (Hucho/Köchy, 2003:VII) und insofern quasi von einer höheren Warte aus den „großen Linien“ in diesem komplexen Problemfeld nachzuforschen, soll auch für die Querschnittsdimension Ethik angemessen nachgekommen werden. Die zentrale Frage ist dann, welche grundsätzlichen Betrachtungsweisen und Standpunkte die mannigfachen ethischen Diskurse um die vielfältigen mit der Gentechnologie verbundenen Handlungsoptionen strukturieren. Das heißt, es geht darum, die Typen und Figuren des Argumentierens zu erfassen, die die zahlreichen ethischen Einzelfragen bestimmen. Wenn von einem „philosophisch-ethischen Kategorien-System“ die Rede ist, dann ist damit der Versuch gemeint, anhand einiger weniger Polarisierungen eine Ordnung in die Fülle sich gegenüberstehender Positionen, Argumente und Argumentationskomplexe der ethischen Debatten um die Gentechnologie zu bringen.

Analog zu den Indikatorensets – und doch in deutlicher Unterscheidung zu diesen primär quantitativen Kenngrößen – wird wieder aus einer umfassenderen Perspektive und erneut in neutraler, das

Abbildung 8: Mögliche Differenzierungen der ethischen Argumentationen der Gentechnologie



Quelle: Mit Änderungen nach Runtenberg, 2001:122.

heißt sich zunächst nicht für eine der in Konkurrenz stehenden Auffassungen entscheidender, Ausrichtung der Versuch unternommen, die Argumente der moralischen Bewertung der Gentechnologie und deren Zusammenhang zu erschließen. Dabei werden erneut – wie bei den Indikatoren – weder alle Details darzustellen sein, noch werden die einzelnen Argumentationslinien schlicht kompiliert. Auch wird mit der abstrahierenden Herangehensweise sowohl ein möglicher Gewinn an Veranschaulichung, Vereinfachung und Überzeugungskraft als auch ein möglicher Verlust (durch Reduktion und Ausblendung einzelner Aspekte) einhergehen (Hucho et al., 2005:18).

Im Folgenden wird dennoch der Versuch unternommen, mittels eines Rasters sich gegenüberstehender Kategorien, die Schlüsselbegriffe und Gesichtspunkte der konkurrierenden Bewertungen und Beurteilungen von gentechnischen Handlungsoptionen hervortreten lassen (siehe Abbildung 8). Zur Kennzeichnung dieser Argumentationstypen werden vier Oppositionspaare gebildet: deontologische versus teleologische Argumentationsform, Menschenwürde versus Tierwürde, biokonservativ versus bioliberal, natürlich versus künstlich. Bereits diese je unterschiedliche Bezeichnung zeigt, dass sich die Oppositionspaare nach logischem oder kategorialen Status als ganz unterschiedlich erweisen. Deren Gemeinsames ist es jedoch, dass sie in Anwendung auf gentechnologische Problemfelder zu je kontradiktorischen ethischen Stellungnahmen führen. Insofern prägen sie einander entgegen gesetzte Antworten auf die Frage, ob bestimmte gentechnologische Entwicklungen unter ethischen Gesichtspunkten erlaubt oder verboten sein sollen.

1. Introduction: Motivation and objective of the proposal

Since the publication of the first German Gene Technology Report in 2005, gene technology has continued to develop at a rapid pace. Four years on, this alone should be sufficient reason to provide an update of the report. Gene technology, however, is more than simply a technological development, such as photovoltaics or telecommunications technology, which unquestioningly have also developed tremendously in recent years. Gene technology, the targeted intervention into the genome, affects and unsettles people in a particular way. It allows people direct access to the foundations of all organic life. The time scale is no longer the long years of the evolutionary process, or the changes that occur in plants and animals over many generations through breeding. Even us human beings are theoretically open to direct access.

Immense responsibility arises from such far-reaching and complex possibilities, particularly in the case of gene technology. It is, for one thing, from today's perspective often impossible to foresee the short-term or, even more often, the long-term consequences. For another thing, the consequences can continue to be effective beyond the lifespan of an individual person, and plants, animals, or bacteria, can rarely be retrieved once released into nature. In other words, gene technology, more than other technological developments, throws up the question of whether humans should, or indeed must, set their own boundaries for their own technical progress. Meanwhile, not using the possibilities offered by gene technology could also have unforeseen, even fatal consequences. This particularly highlights the characteristic Janus-faced nature of technical progress in gene technology, and makes it all the more imperative to objectively take stock of the situation.

The opportunities offered by gene technologies even today, or promised for the future, in their multifarious areas of application, polarise people and divide society into at times irreconcilable camps: while one side gives particular emphasis to the incalculable risks that are detrimental to humans, the other side points primarily to the scientific and technical opportunities that benefit humans. Discussions of this kind are, indeed, typical of today's pluralistic society, where diverse interests and beliefs co-exist and find expression. At the same time, they can be understood as a social reaction to developments and problems that are getting more complex and increasingly elude personal actions. In addition, people often have very different opinions as to what should actually be discussed. Should the focus be primarily on individual aspects, such as technical options, or should it encompass all relevant aspects in their entirety – thereby also including social, ethical, ecological, and economic consequences? Should alternative strategies, which offer similar solutions to gene technology, not also be considered? To fully evaluate gene technology, would it not be more use looking at greater problem areas, such as the nutritional or psychosocial causes of diseases, or the general orientation of agriculture?

In the case of gene technology these aspects and viewpoints are very closely interwoven. This is particularly apparent in public debates, where not least individual beliefs and attitudes characterise the evaluation carried out of individual applications as "beneficial" or "detrimental". No intensive debate should end in such a simple opposition; rather, it requires a differentiated picture with many subtle shades of grey, doing justice to the complexity of

knowledge, and its position in society and public communication. However, the media, and society at large, are dominated by highly simplified images. Furthermore, statements continue to be partially non-specific, purely speculative, and lacking any verifiable explanation. The interdisciplinary research group 'Gene Technology Report' of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (BBAW) aims to break out of this situation, and to present a more detailed picture. This research group conceives of itself as an "observatory" that identifies developments and trends in the wide field of gene technology in Germany.

As a starting point it takes the respective level of scientific and technical development in the various fields of application of gene technology. It then presents the resulting consequences, considering as widely as possible heterogeneous viewpoints and comments. With this type of report, the research group wants to contribute towards moderating the multifaceted debates about gene technology. The research group adopts a particularly unique approach: rather than simply reviewing individual topics, this report considers as many fields of application of gene technology as possible, while covering and processing all cross-sectional dimensions. Thereby, the research group complements the numerous approaches and institutions that usually only address questions within branches of gene technology.

The research group being located at the BBAW is of great value in this respect. The chosen task of providing an "observatory for gene technology" involves respecting various prerequisites. For one thing, the observers should not consist of unilaterally interested parties. Additionally, their outlook should be as broad as possible, seeing beyond the narrow scope of the scientific-technical fields concerned. Thirdly, there must be long-term and continuous monitoring rather than a one-off snapshot of the situation; distinct trends only become apparent in the course of time. The BBAW fulfils the key requirements for providing the "observatory": the members in their entirety do not represent any particular interests, at least none that go beyond their interests as scientists. It offers the required interdisciplinary expertise in the different areas of application of gene technology. It is also in a position to carry out long-term monitoring. Thus, it suited the self-understanding of the BBAW to take on this complex task eight years ago (in 2001). Meanwhile it has been taken on as a long-term mission (since 2007).

The second German Gene Technology Report discusses, as did its predecessor, the fields of basic research, molecular diagnosis in human medicine, and green gene technology, i.e., the application of gene technology in plant breeding and agriculture. New additions are research on pluripotent human stem cells, as well as the field of somatic gene therapy, to which individual volumes have already been dedicated in the last years. Also new is the inclusion of a comprehensive chapter on ethics, which is unique in describing in this form a system of general ethical categories for all applications of gene technology, thus departing from the classical method of "ethical domains" for individual forms of application.

Methodological "brackets" for the subject areas are generated by analysing, on the basis of indicators, the "problem areas", which are presented in detail in the following chapter. The overall objective here is to put the multitude of individual pieces of information into an overarching context, thus ensuring thorough monitoring. The following subjects are dealt with in detail:

Figure 1: Disease-Specific iPS Cell Lines

Disease	iPS Cells Derived from Somatic Cells
ADA SCID	2 ¹⁾
Amyotrophic lateral sclerosis (disposition)	1 ²⁾
Amyotrophic lateral sclerosis (diseased)	7 ²⁾
Down syndrome	3 ¹⁾
Gaucher disease	2 ¹⁾
Huntington disease	2 ¹⁾
Juvenile diabetes mellitus	2 ¹⁾
Lesch-Nyhan syndrome	2 ¹⁾
Becker muscular dystrophy	2 ¹⁾
Duchenne muscular dystrophy	2 ¹⁾
Parkinson disease	2 ¹⁾
Sickle cell anemia	3 ³⁾
Swachman-Bodian-Diamond syndrome	2 ¹⁾
12 Diseases	32

Sources: 1) Park, I. H. et al. (2008): Disease-specific induced pluripotent stem cells. In: Cell 134:877–888.

2) Dimos, J. T. et al. (2008): Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. In: Science 321:1218–1221.

3) Mali, P. et al. (2008): Improved efficiency and pace of generating induced pluripotent stem cells from human adult and fetal fibroblasts. In: Stem Cells 26:1998–2005.

Subject area stem cells: pluripotent human stem cells

In addition to human embryonic stem cells, we present, in particular, the discovery of the reprogrammability of somatic cells as so-called induced pluripotent stem cells. This development has recently caused much sensation. Overall, this chapter demonstrates how pluripotent stem cell research very much constitutes an up-and-coming, highly competitive, and internationally networked research area, which is developing into a key technology in biomedicine. Furthermore, we show how cell replacement therapies based on pluripotent human stem cells are just one of several possible areas of application. Human embryonic stem cells, and other human pluripotent stem cells, also possess great potential in other fields of medical research, such as, for example, pathogenesis research, drug research, pharmacology, and toxicology (figure1).

Subject area genetic diagnosis: molecular diagnosis in human medicine

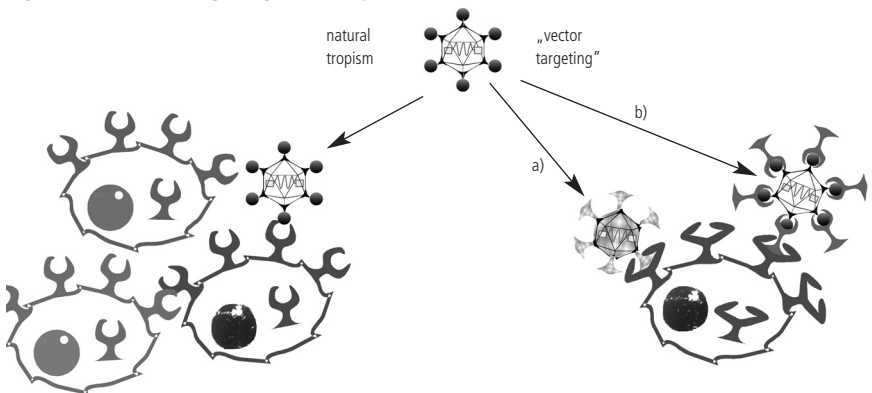
Four years ago the Gene Technology Report predicted that molecular diagnosis would gain in significance; this prediction has, in the mean time, proven to be completely accurate. During the past nine years, the number of identified genes that cause monogenetic diseases has more than doubled. At the same time, the number of known predisposing loci for complex diseases has also risen.

In the near future, rapid technological progress should further accelerate development in various fields. Chip diagnosis allows us, even today, to identify a rapidly growing number of new DNA variants. Here, what remains problematic is distinguishing DNA variants that are pathogenetically relevant from those that are functionally neutral. Resolving this issue will require the serial examination of large cohorts of patients and a healthy control group. At the same time, the costs of DNA sequencing should continue to fall drastically, so that re-sequencing a human genome for only \$1000 seems a realistic prospect for the near future. This development will also change the role of genetic consultation. On a related note, this chapter of the report will introduce the new German Law on Genetic Diagnosis. This extends into areas that were previously regulated by the doctors' code of professional conduct, and attributes particular importance to genetic consultation.

Subject area gene therapy: somatic gene therapy

The focal point of gene therapy research continues to be the development of vector and gene transfer technologies. At the same time, new technologies are displaying improved levels of efficiency in targeted gene repairs (figure 2), and could become clinically mature in the near future. After experiencing setbacks ten years ago, substantial progress has been made in therapy, for example, in the case of ADA-SCID disease and various ocular diseases. For complex diseases, such as cancer or cardiovascular diseases, it is conceivable that these therapies will be used in conjunction with conventional therapies. Against the backdrop of possible gene doping, enhancement continues to represent a relevant problem, for legal and ethical reasons. The authors continue to adamantly oppose germ-

Figure 2: "Vector targeting" techniques



Vectors often have the capacity to transduce many different cell types. "Vector targeting" allows vectors to be modified in such a way as to transduce the desired cell type only. One option is to apply a coupling module that connects the vector to the target cell, such as bispecific antibodies (a); alternatively, ligands can be incorporated into the plasma membrane, transmitting this interaction (b). In all cases, it is important to prevent a natural ligand-receptor interaction.

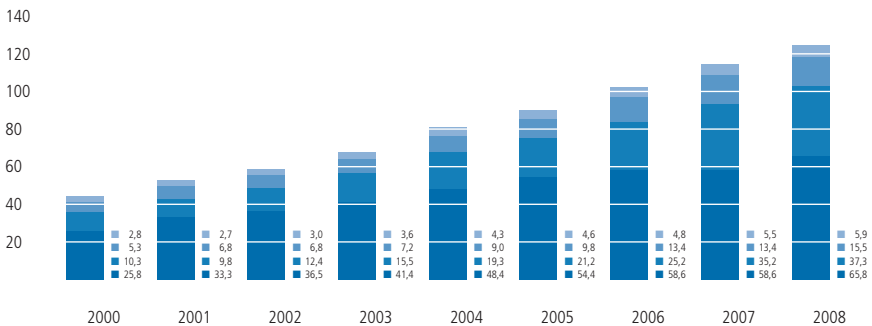
Source: Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:176.

line intervention. Also discussed is the role of the German Research Community and the Federal Ministry of Education and Research, which are attributed a crucial importance, due to the lack of private funding for clinical studies.

Subject area green gene technology: plant breeding and agriculture

Few application areas of gene technology are as socially controversial as its use in farming and food. Even five years after the end of the moratorium on cultivating GM crops, no new varieties were approved for cultivation. Over the same period, the area used for cultivating genetically modified plants world-wide has grown by approximately 50% to 125 million hectares (figure 3). The EU only has a small share, and Germany no share of this. Restrictive legislation and the sceptical attitude of the population make the cultivation of genetically modified plants in this country de facto impossible. The research field of plant gene technology continues to evolve dynamically. Its outcomes go beyond transgenic plants to include transcriptome, proteome, and metabolome research, the sequencing of complete plant genomes, and smart breeding. Potential innovations in farming are wasted due to the lack of consistent policies in Germany, and even research itself is obstructed. Already, German research on the level of research into application is in danger of being disconnected from international research programs.

Figure 3: Hectarage of GM crops (worldwide)



in mio ha. top - down: canola cotton corn soya.
 Source: www.isaaa.org; Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:262.

Cross-sectional survey of basic research: current developments in science and technology

This section focuses on four areas that are of fundamental importance for the development of gene technology. Genome research and systems biology are a key to solving many of the medical and economic problems faced by contemporary societies. In the area of DNA sequencing, technical progress makes it possible to decode, with increasing speed and cost-efficiency, not only the human genome. In the field of RNA technologies, the application spectrum extends beyond basic research in the narrower sense of the word, and comprises amongst other things the advancement of nucleic

acid chips, the industrial manufacture of protein products, cancer therapy, and nucleic acid pharmacology. A further central field of current basic research is epigenetics. Research in this field enables greater understanding of genetically-regulated molecular processes, and opens the horizon to applications in the production of anti-bodies, epigenetic therapies, as well as the generation and use of stem cells.

Cross-sectional survey of ethics:

argumentative dimensions in the ethical evaluation of gene technology

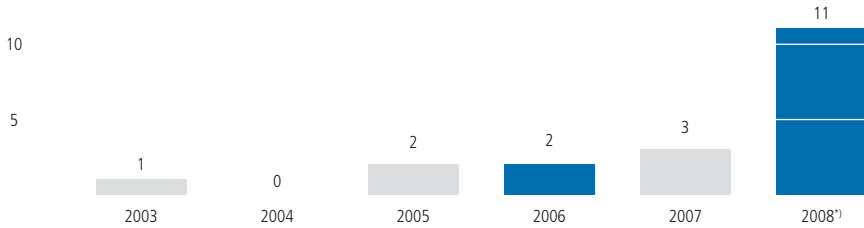
Ethical problems in the field of gene technology are usually dealt with by discussing pertinent ethical problems and questions for the respective forms of application. The chapter of this report dealing with ethics chose a different path: the central focal point is the question of which fundamental positions and opinions form the structure of the diverse ethical discourse on the multifarious options for action that are associated with gene technology. The chapter aims to cover the types and lines of argument that determine the numerous individual ethical questions. For this purpose, we define the key terms and viewpoints of the conflicting evaluations of options for action in gene technology, through compiling a grid of confronting pairs of opposites: deontological versus teleological forms of argument, human dignity versus animal dignity, bioconservative versus bioliberal, natural versus artificial. These pairs of opposites have very different meanings for each case in terms of logical or categorical status. When applied to problem areas in gene technology, they result in contradictory ethical positions, and produce antithetical answers to the question of whether certain developments in gene technology should be permitted or not with respect to ethical considerations.

With these focus points, the Gene Technology Report develops a systematic approach to the immensely confusing mass of facts and data. It is not concept-driven, in the sense of following a particular philosophical-ideological approach. Rather, the report wishes to promote impartial and open-ended debate. Target audiences include decision-makers from politics, from professional, trade, and pressure groups, as well as from non-governmental organisations, in addition to interested members of the general public, i.e., all citizens, as well as experts from other scientific disciplines, who deal with the multifaceted themes and problems of gene technology. In presenting the Gene Technology Report, the BBAW would like to offer a means of contributing towards objectifying the debate.

2. Subject area stem cells: pluripotent human stem cells (Core statements and recommended action)

This contribution gives an overview of current aspects of pluripotent human stem cell research. In this sense, the study focuses on human embryonic stem cells (hES cells) as well as further pluripotent human stem cell types, especially those which can be generated through reprogramming adult human somatic cells, so-called human induced pluripotent stem cells (hiPS) (figure 4).

Figure 4: Publications in alternative methods to establish pluripotent human stemcell lines



¹⁾ till october 2008.

Source: Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:82.

Figure 5: Alternative procedures for establishing pluripotent human stemcell lines

Procedure	Country	Number of publications	Years
Production of hES cell lines from individual blastomeres ¹⁾	USA	2	2006, 2008
Production of hES cells from parthenogenetically activated embryos	Korea	1	2005 ²⁾
	USA	1	2007
Induction of pluripotency through fusing somatic and pluripotent cells	USA	1	2005
Induction of pluripotency through fusing somatic cells with hES cell cytotlasts	USA	1	2006
Transfer of genes whose products are associated with pluripotency (human iPS cells)	Japan	2	2007, 2008
	USA	7	2007, 2008
	China	1	2008
Induction of pluripotency through somatic nuclear transfer to animal egg cell	China	1	2003
Derivation of human adult germline stem cells with properties of pluripotent stem cells from human testicular tissue	Germany	1	2008

1) Although the German embryo protection law considers blastomeres to be embryos, this method is described as “undisturbed” in the relevant international literature because that literature does not usually consider individual blastomeres to be embryos.

2) This deals with the SCNT-hES-1 cell line. This line was publicised in 2005 as generated by SCNT. The publication turned out to be a fraud and had to be withdrawn. However, it later transpired that SCNT-hES-1 is in fact a parthenogenetically activated human cell line (Kim, K. et. al. (2007): Recombination signatures distinguish embryonic stem cells from neonatal mouse testis. In: Cell Stem Cell 1:346-352).

Source: Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:81.

We present parameters for the characterisation of hES cells and describe the international efforts being made in order to achieve standardisation, registration and long-term banking. This data, together with all the countries active in the field of hES cell research worldwide, the number of currently available hES cell lines, and publications on hES cells and hiPS cells, are recorded in an up-to-date database (figure 5).

The study demonstrates that pluripotent stem cell research is an up-and-coming, highly competitive and internationally networked research area that is developing into key technology in biomedicine.

This contribution shows that cell replacement therapies based on pluripotent human stem cells are – despite a first licensed clinical study based on human ES cells – just one of several possible areas of application and that they also have a longer-term perspective. Human ES cells, as well as other human pluripotent stem cells, also possess great potential in other fields of medical research, e.g., pathogenesis research, drug research, pharmacology, and toxicology.

The discovery of the reprogrammability of somatic cells into induced pluripotent stem cells (iPS cells) has, in addition, demonstrated that embryonic stem cell research overall opens up the potential for brand new and unexpected insights, which in turn can lead to the establishment of new fields of research, e.g., induced pluripotency.

Recommended action

1. Research on human ES cells as a branch of stem cell research is an up-and-coming scientific discipline, which is at present located almost exclusively in basic research. The application of any cell therapy involving pluripotent human stem cells on humans requires intensive prior examinations on the effectiveness and safety of cell therapy products. This is not surprising, given that the development of adult stem cell-based therapies, as, for example, bone marrow stem cells, also required decades of pre-clinical research before a therapeutic application of adult stem cells was possible. Applied research on human ES cells, meanwhile, is becoming increasingly important in drug research, pharmacology and toxicology.

2. Human iPS cells or alternative pluripotent stem cells that have been generated without using embryos or egg cells cannot at present replace hES cells. We can rather assume that hES cells will continue to be needed as a standard for research purposes. Beyond that, we cannot yet assess from today's perspective which of the pluripotent stem cell types presented will be applied in future stem cell therapies. Therefore, research on all stem cell systems is necessary, as parallel investigations into different stem cell types can yield insights that will advance stem cell research in general.

3. Unlike the generation of hES cells, the production of hiPS cells does not involve the use of human embryos or egg cells, and is, in this respect, ethically unobjectionable. Developing future cell therapies based on human iPS cells is unproblematic, in that pluripotent cells would only be reproduced in

culture dishes and used for producing specialised somatic cells and tissues. As well as taking into account the potential for development of cell lines (see point 3.1), it is important here to distinguish between the *in vitro* production and experimental examination of hiPS cells and their *in vivo* application.

In regard to the use of human iPS cells, we propose the following recommendations:

3.1 The use of iPS cells should, besides its application in basic research, pharmacology and toxicology, be restricted to *in vitro* procedures to generate specialised cells for tissue regeneration and cell therapy. This means that human iPS cells must not be used for aggregation experiments following the “sandwich technique” (Beier, 2001; Wobus, 2008), which aim to create a complete viable organism. Generally, neither *in vitro* fertilised egg cells (IVF embryos), nor nuclear blastocyst transfers (or iPS/ES cell constructs) could develop into an individual, without manipulative interventions or human actions, implantation into the uterus, and development within the mother’s organism.

3.2 Research into the *in vitro* development of gametes from human iPS cells must be subject to ethical norms. It is assumed and suggested in some recent studies (Park et al., 2009) that in future it will also be possible to generate germ cells *in vitro* from human *in vitro* iPS cells. For this, experimental *in vitro* examinations for analysing germ cell developments or gamete aberrations should not be subject to any limitations, as long as they take place under *in vitro* conditions (in a culture dish). In contrast, the potential use of gametes derived from hiPS cells for reproductive purposes cannot be justified, simply for the reason that the safety of this method would have to be tested on humans beforehand, involving currently incalculable medical risks.

3.3 Stem cell research – including works on induced pluripotency and epigenesis – is a field of biomedical research that offers far-reaching and novel possibilities for regenerative medicine and medical care. At the same time, its significance for commercial applications also becomes apparent, as this field will take on great economic relevance for enterprises developing cell and tissue transplants or pharmacological and toxicological testing methods. Therefore, this type of research into basic and applied health sciences needs increased levels of funding. Furthermore, it becomes evident that the general conditions for the economic application of hiPS cell derivatives for commercial purposes have not yet been established.

3.4 The medical application of donor cells that in future will be generated from human iPS cells requires a high level of scientific-technical and material input, and should be conducted only on the basis of the strictest quality criteria. We suggest – at least in the initial phase – to confine therapeutic procedures on humans based on reprogrammed human iPS cell derivatives to certain centres that are subject to strict accreditation/licensing. At the same time, the work should be made transparent, in the same way, for example, as required by the regulations of the German Medical Association. For instance, prior to introduction of the German embryo protection law (Embryonenschutzgesetz EschG) the German Medical Association decreed a restrictive code of conduct for this domain. A central, interdisciplinary commission accountable to the public controlled its observance. A comparable com-

mission could ensure transparency in this field, or respectively document work carried out, in cooperation with the ZES (Central Ethics Commission for Stem Cell Research).

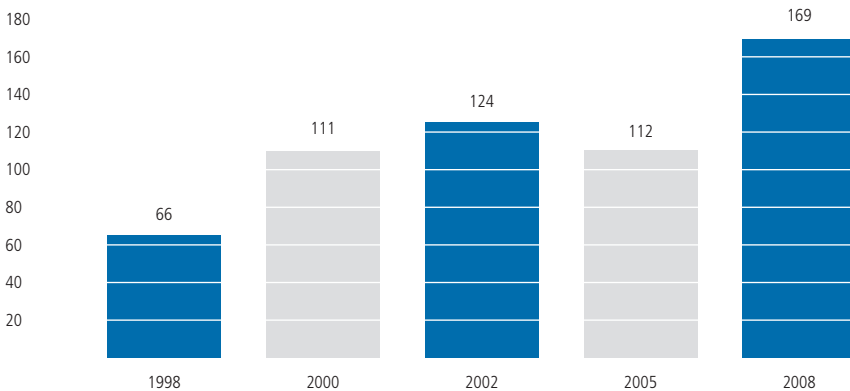
Independently of this, the monitoring system established by the BBAW (Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities) with its Gene Technology Report, will observe developments in this field.

3. Subject area genetic diagnosis: molecular diagnosis in human medicine (Core statements und recommended action)

The first German Gene Technology Report of 2005 noted that in medical practice both at present, and in the foreseeable future, molecular diagnosis is taking on a central importance. Now, approximately five years later, this statement has not only proven to be true, but has become even more valid (figure 6), even for the near future, given the rapid advance in technological development.

The number of identified genes, which are the predominant cause of mainly monogenetic diseases, has more than doubled by mid-2009 from one thousand in January 2000. At the same time, chromosomal diagnostics is undergoing a profound change. The use of light microscopy as a method of examining chromosomes is being replaced increasingly by a method using chip diagnosis (array-CGH) with a resolution more than one hundred times higher, and the option of making the process

Figure 6: Number of institutions realize genetic testing (in Germany)



Source: Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:141.

to a large extent automatic. In the coming years this technology will largely replace the conventional Karyotype analysis.

With the help of chip technology, a large number of new DNA variants have been identified, the so-called copy number variants (CNVs). These encompass between a few thousand and several million base pairs and can vary significantly from one individual to another. However, determining pathogenetically relevant and functionally neutral CNVs presents a great problem, which can probably only be resolved through serial examinations of large cohorts of patients and a healthy control group.

The costs of DNA (re-)sequencing will continue to fall dramatically over the coming years, so that sequencing a human genome for \$1000 seems a realistic prospect in just a few years' time. This will have a profound impact on genome research and on the molecular diagnostic of known gene defects. It is already apparent that individual differences on the DNA level are substantially greater than previously assumed; this will add a further significant complicating factor to the identification of sequence alterations.

In adopting the Law on Genetic Diagnosis in April 2009 the legislative body stipulated that genetic diagnosis can only be carried out by qualified and certified doctors, and prescribed the accreditation for laboratories that conduct genetic analyses. The law gives particular weight to genetic consultation. With prenatal and predictive diagnosis, in particular, consultation is compulsory before and after examination. The law prohibits clandestine paternity tests. In respect to employment and insurance law, existing practices are in essence now legally prescribed. One new item is the explicit prohibition of antenatal examinations for diseases that manifest later in life. The planned Commission for Genetic Diagnosis is given a high level of responsibility and will be granted extensive authority.

Recommended action

In the future, priorities will inevitably have to be established in respect to the application and financing of molecular genetic diagnosis. To enable a fair balance of interests within the social solidarity network of insured parties, this should occur on the basis of a structured evaluation of genetic tests.

The Law on Genetic Diagnosis extends into domains that were previously regulated by the doctors' code of professional conduct. For example, it stipulates that examinations for genetically conditioned diseases are available to all doctors, irrespective of their level of qualification on the professional scale, and that the Commission for Genetic Diagnosis should determine the qualification requirements for genetic consultation. The implementation of the law will therefore depend decisively on maintaining existing standards of qualification.

The "\$1000 genome" opens up new horizons in research and will change genetic diagnosis profoundly. In view of this, we propose the following recommendations to the Federal Government and the funding organisations:

- ▶ To address the consequences that the rapid advances in the field of genome sequencing have had for health research and medical care and, furthermore, measures should be adopted which

will ensure a degree of participation in the international developments commensurate with Germany's economic power and research potential;

- ▶ To place emphasis, within the spectrum of examinations concerning the genetically conditioned variability of humans, on the study of pathogenetically relevant modifications, on promoting the establishment of pertinent cohorts of patients as well as their families, and on identifying already existing, suitable cohorts. Here we recommend following the British model, and setting up a committee comprising representatives from relevant fields of research (human genetics/genome research, epidemiology, clinical research, infection biology, and pharmaceutical research);
- ▶ To clarify, at the same time, the general framework for society and data protection laws vis-à-vis human genetic research that uses biobanks. As the use of these samples is often transnational, the aim should be legislation on the EU level;
- ▶ To concentrate clinical genetics in large (university) centres, following the model of other European countries such as Great Britain, the Netherlands, Belgium, and Denmark, to create networks among them and to greatly strengthen them, in order to accelerate the identification of genome modifications that are relevant to disease, to guarantee uniform quality standards for genome diagnosis, to create additional capacity to convey this information within the context of genetic consultation, and to address the looming acute shortage of skilled specialists.

For individuals, the causes for genetically conditioned diseases are beyond influence. Therefore, the principle of solidarity achieved through distributing the financial risk among the shoulders of many must not be undermined, not even, for example, by offering lower insurance premiums to individuals with a lower level of genetic risk. Thus, efforts to simplify and standardise the health insurance system must be intensified, with the aim of creating collective insurance for the entire population covering all risks of disease.

Furthermore, genetics and genomics must feature more prominently than to date in the medical curricula. In addition, it seems important that the foundations for this should already be conveyed at school. Although the Law on Genetic Diagnosis has just recently been passed, the discussion about how to deal with genetic data is not over. It should not remain confined to the experts involved, because the topic is multifaceted and affects every single individual. For instance, due to the new possibilities in diagnosis it will become increasingly easier, in the future, to obtain detailed information about one's own genetic disposition. This gives rise to a conflict between the individual right to knowledge and the right to withhold knowledge from third parties, from relatives through to members of the same section of the population. This conflict will intensify in the future. Society, in order to be able to deal with this issue, must be comprehensively informed about the consequences of genome research and gene diagnosis. On this front, Germany is clearly lagging behind neighbouring countries, and we call for the Federal Government to adopt appropriate measures to improve the situation.

4. Subject area gene therapy: somatic gene therapy (Core statements and recommended action)

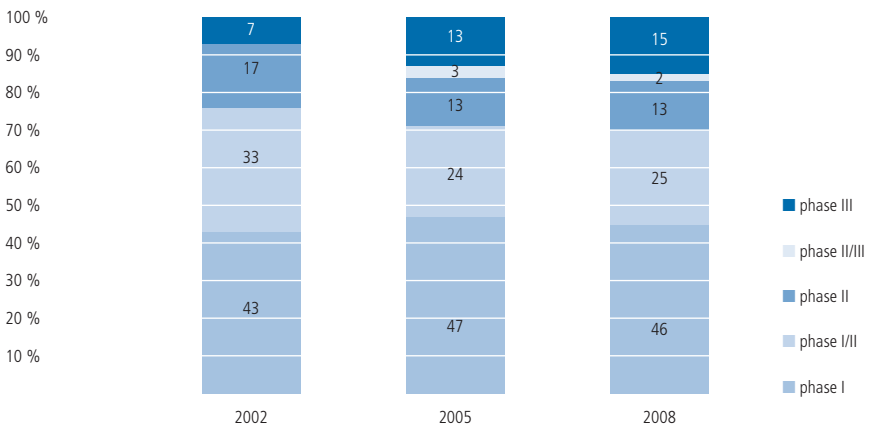
Somatic gene therapy

The development of vector and gene transfer technologies continues to be a central theme within gene therapy research. At the same time, there is growing diversification in regard to different applications and their respective appropriate vectors. New technologies for targeted gene repair display improved levels of efficiency and could, in the near future, become clinically mature, especially since it is becoming apparent, that the risks of side effects can also be significantly reduced.

Meanwhile substantial advances have been made in clinical applications, for example in the case of the ADA-SCID disease (long-term clinical effect, i.e., more than ten years without any side effects caused by the therapy). Positive results were also achieved in the case of macular degeneration. As a monotherapy, gene therapy could potentially become the chosen course of treatment for some monogenetic diseases in the near future. For more frequently treated, complex diseases (cancer, or cardiovascular diseases) it is more conceivable that these therapies will continue to be used in combination with conventional therapies.

Germany at present is witnessing a stagnation of clinical studies in the field of gene therapy (figure 7). As such, research in these directions is in competition with other new approaches to therapy (e.g., small molecules, anti-bodies). Also of essential significance in this respect is the progress made in cell therapy, in (stem cell) biological basic research, in imaging procedures, or in toxicology. Advances in the development and application of induced pluripotent stem cells (iPS) are foreseeable. Such advances may open up, for instance, new perspectives in respect to combining approaches using gene therapy with tissue engineering. Implementing the approaches involving gene therapy

Figure 7: Gene therapy clinical trials (in Germany)



pilot study = phase I.

Source: DeReG-Datenbank; Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:220.

Figure 8: Public funding for gene therapy (in Germany)

	Duration	Total funding volume in EUR	Average funding volume per year in EUR
BMBF programmes			
1) TreatID joint research project: treatment of serious immune deficiencies with genetically modified stem cells			
Subproject 6a – expression of secreted peptides for gene therapy for HIV infection, and subproject 6b – examinations into gene therapy for chronic granulomatosis	01. 10. 2005– 31. 12. 2008	543.319	167.175
Subproject 5 – “genotoxicity of retroviral vectors”	01. 01. 2006– 31. 12. 2008	327.380	109.123
Subproject 4 – clonality analysis of in vivo GM cells	01. 01. 2006– 31. 12. 2008	2.712.674	904.225
Subproject 4 – clonality analysis of in vivo GM cells	01. 04. 2006– 31. 03. 2009	128.704	42.901
2) DeReG - German Registry for Somatic Gene Transfer Trials	01. 08. 2002– 31. 10. 2008	902.076	144.332
3) Joint research project: gene immunotherapy for advanced prostate carcinoma			
Gene therapy for the selective induction of apoptosis through TRAIL (TP 1)	01. 10. 2006– 30. 09. 2009	266.070	88.690
DFG programmes			
Focus 1230: mechanisms of gene vector entry and persistence/priority programme	since 01. 04. 2006	3,3 Mio.	
Principles and applications of adoptive T-cell therapy	since 2006	2006: 1,1 Mio. 2007: 2,0 Mio.	

Source: Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:216.

into clinical practice would require establishing the technological conditions (so-called good manufacturing practice (GMP) technologies) for universities and the private sector.

Enhancement

Enhancement continues to be a relevant problem, especially against the backdrop of possible gene doping. The increasing safety of vectors and efficiency of control mechanisms for conventional do-

ping substances in high performance sports could make gene doping more attractive in the future. Irrespective of developments in technology, the legal and ethical arguments against genetic enhancement remain as valid as before.

Germline intervention

The development of technologies that reduce side effects could move germline intervention more sharply back into focus in other countries. Germline intervention, even if technically possible, continues to be categorically rejected by the research group 'Gene Technology Report' of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (BBAW) for ethically justified moral reasons.

Public and private funding

Attempts are being made by the German Research Community and the Federal Ministry of Education and Research to promote the field of clinical implementation through targeted sponsoring of clinical studies (figure 8); there is, however, a perceptible lack of private funding. The infrastructure is also inadequate, for example in the provision of GMP centres. Both these aspects are of immediate importance for gene as well as cell therapy; the current situation could therefore in the near future lead to a decline in clinical research and application.

5. Subject area green gene technology: plant breeding and agriculture (Core statements and recommended action)

The research field of green gene technology continues to develop at a highly dynamic rate, and researchers are at present working on second and third generation of genetically modified plants (GM plants). Accompanying this work is a comprehensive review of cell biological activities (transcriptome, proteome, and metabolome research), and the complete sequencing of an increasing number of plant genomes.

The contributions of gene technology to modern plant breeding go beyond transgenic plants. Gene technology techniques have contributed significantly to advancing knowledge about single genes and their significance for the phenotype, and to establishing smart breeding technologies.

Smart breeding, like cisgenic plants, does not constitute an equally valid alternative to transgenic processes. Especially for plants used in the manufacture of plant made industrial products or plant made pharmaceuticals, smart breeding cannot be used in most cases, because of being confined to crossable species. Even approaches to improve the use of plant biomass (e.g., second generation bio-fuels) continue to require cross-species gene transfer.

At present these examples reflect primarily the theoretical potential of green gene technology, and are mainly still located, with some exceptions, in the initial stages of basic research. In Germany, ap-

plications such as these, in particular, and other future-oriented applications of green gene technology, such as improvements in the composition and use efficiency of nutrients, or the optimisation of cultivated plants from third world and emerging countries, should be publicly funded and further developed.

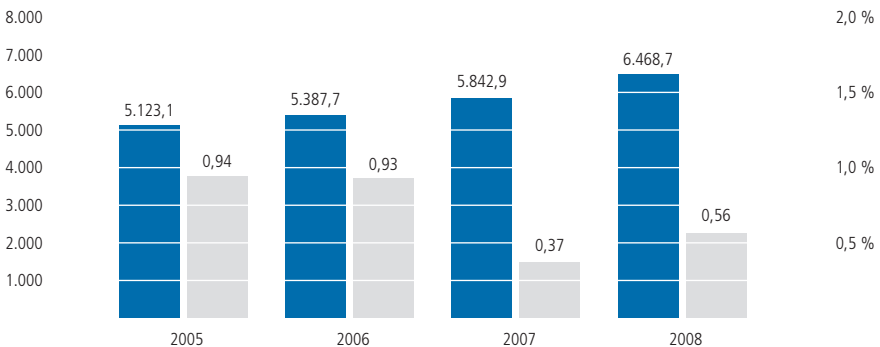
Germany continues to lack consistent policies in this respect: while the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) funds technological developments and research into safety (figure 9), the Federal Ministry of Food, Agriculture, and Consumer Protection (BMELV) slows down the concrete application of the results. Any potential opportunities for innovation in agriculture are wasted, and even research itself is obstructed.

For the development of new GM varieties and for ecological research into safety, where Germany is among the international leaders, outdoor trials are absolutely indispensable. The destruction of authorised outdoor trials is neither a legitimate form of protest nor tolerated by the law.

Even now, on the level of research into application, German research is on the verge of being disconnected from international research programs into green gene technology. This must be prevented, just as the continued migration abroad of industrial research and the next generation of scientists, which means the permanent loss of scientific expertise, must be halted. Scientific and human resources knowhow in the field of green gene technology must be secured in the long term as the motor for future innovation in Germany.

Fundamental objections to the safety of green gene technology cannot form the basis of the central argument against the use of transformation techniques in plants.

Figure 9: BMBF public research expenditure



■ Total BMBF research expenditures in million EUR.
 ■ Percentage of the following programmes of the overall BMBF research expenditures in %: Nachhaltige BioProduktion (sustainable biological production), Netzwerke der molekularen Ernährungsforschung (networks of molecular food research), Inno Regio, Ernährung – moderne Verfahren der Lebensmittelerzeugung (food – modern processes of food production), Biologische Sicherheitsforschung (biological safety research), GABI, GABI-Future, Plant Genomics ERA-NET, Bioindustrie 2021.
 Source: Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:309.

Figure 10: Percentages of cultivated GM crops referred to separate crops hectares

Corn	2006	2007	2008
	Percentage of GM maize cultivated on overall maize hectareage	Percentage of GM maize cultivated on overall maize hectareage	Percentage of GM maize cultivated on overall maize hectareage
Germany	<0,1	0,143	0,152
Baden-Württemberg	<0,1	<0,1	<0,1
Bavaria	<0,1	<0,1	<0,1
Berlin	0	0	0
Brandenburg	0,370	0,978	0,792
Bremen	0	0	0
Hamburg	0	0	0
Hesse	0	<0,1	0
Mecklenburg-Western Pomerania	0,264	0,601	0,639
Lower Saxony	<0,1	<0,1	<0,1
Nordrhein-Westfalen	0	0	0
Rheinland-Pfalz	<0,1	<0,1	<0,1
Saarland	0	0	0
Saxony	0,310	0,730	1,145
Saxony-Anhalt	<0,1	0,128	0,195
Schleswig-Holstein	0	0	<0,1
Thuringia	0	<0,1	<0,1

Source: Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:321.

Each individual case is intensively tested for potential health risks as part of its compulsory authorisation process. After being in use for longer than a decade, there is no evidence that authorised transgenic plants have any particular negative health effects. Public reports that claim otherwise would not bear up to scientific examination.

Possible ecological effects will continue to be tested, for each individual case, as part of the authorisation for GM plants. On the one hand, this must ensure that cultivating them does not exacerbate the ecological problems associated with conventional present-day agricultural practices. On the other hand, it would be a mistake to ignore the potential positive effects GM plants could demonstrably have in improving the environmental impact of agricultural cultivation as compared with conventional methods of cultivation (e.g., by reducing insecticide).

As long as the policy decision within the European Union is to allow GM plants to be cultivated after testing, national laws of neighbourly coexistence between countries that use gene technology in agriculture, and countries that do not, should not result in making their cultivation de facto impossible.

The comprehensive scientific tests for possible risks carried out by the European Food Safety Authority (EFSA) have stood the test of time, and cannot be reproached for any tangible shortcomings in the scientific quality of their expertise. The precautionary principle valid within the EU should not be misused to restrict the use of GM plants without any concrete scientific evidence that they present a danger to nature or humans.

It remains open as to whether gene technology in the food industry will falter due to a lack of consumer acceptance. Widespread public scepticism and organised pressure from society mean that at present food manufacturers and traders supply hardly any food that clearly displays the use of GMO. Moreover, GM plants authorised so far have no directly identifiable benefits for consumers.

In Germany, GM plant varieties will not constitute a noteworthy proportion of crops in the next few years (figure 10). The reasons for this are independent of the recent ban on cultivating MON810. At the same time, gene technology in the food industry has also clearly found its uses in Germany, for example, in the form of food additives made of GM microorganisms or animal feed made from GM plants. According to EU law, neither of these forms of usage requires labelling. The label "ohne Gentechnik" (GM-free) introduced in Germany is a reasonable extension of EU-labelling, but it also allows for exceptions, which must be excluded in any thorough labelling system that does not depend on detectability.

Internationally – in contrast to Germany – GM plants are gaining importance in the cultivation both of food and animal feed. Although the price of seeds is higher, even small farmers in emerging countries can benefit from cultivating GM varieties, because of the reduced losses through pest attacks. At present, the farmers do not depend exclusively on a single seed supplier. Likewise, patents that impose licence fees for saving seed from one year's harvest for replanting do not mean greater dependency, compared to the much used hybrid varieties.

Also in the future, farmers must continue to have a fair choice to cultivate varieties produced without gene technology. In addition, it must be ensured that in future, patents can only be taken out for inventions, but not on the gene sequence alone, which is also found in traditional heirloom plants.

6. Cross-sectional survey of basic research: current developments in science and technology (Core statements and recommended action)

From the field of basic research, the report carried out closer analyses of four areas as examples. Firstly, the development of systems biological approaches in interaction with (human) genome research, secondly, the development of new sequencing technologies and their impact on pathogenetic diagnosis and therapy, thirdly, the development potential of RNA-technologies, and fourthly, the development of epigenetics.

Genome research and systems biology

Genome research and systems biology are the key to solving many of the medical and economic problems faced by contemporary societies. Therefore, there must be targeted funding in this field. This funding should concentrate on (1) integrating genome research and systems biology, (2) corresponding development in technology and bioinformatics, and (3) risky, but innovative projects.

Precisely in order to develop approaches that are easily applicable, it is essential to expand existing centres of genome research and systems biology into centres of systems genomics and to create centres that can compete on an international level.

It is also important to preserve the existing tradition of funding programs of the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) (e.g., QuantPro – quantitative analysis for the description of dynamic processes in living systems) and to continue to support the field of technological development, in particular that of bioinformatics, through targeted funding programs. Without the BMBF playing a central role in the fields of genome research and systems genomics, it is inconceivable that Germany will be able to participate in these key developments in medical-biological research.

In addition, innovative research without any preconceived outcome must also be funded. A proportion of the funding should therefore be earmarked for “blue sky research”, i.e., for innovative high-risk research that pursues important general goals.

Genome sequencing

It must be ensured that Germany contributes appropriately to the further development of sequencing technologies. In research into human genetic variability, made possible by new technologies, the emphasis should be on pathogenetically relevant modifications. Clinical genetics should be concentrated at large university centres. We recommend appointing a committee to identify particularly important disease patterns, involving human genetics/genome research, epidemiology, clinical research, infection biology, and pharmaceutical research.

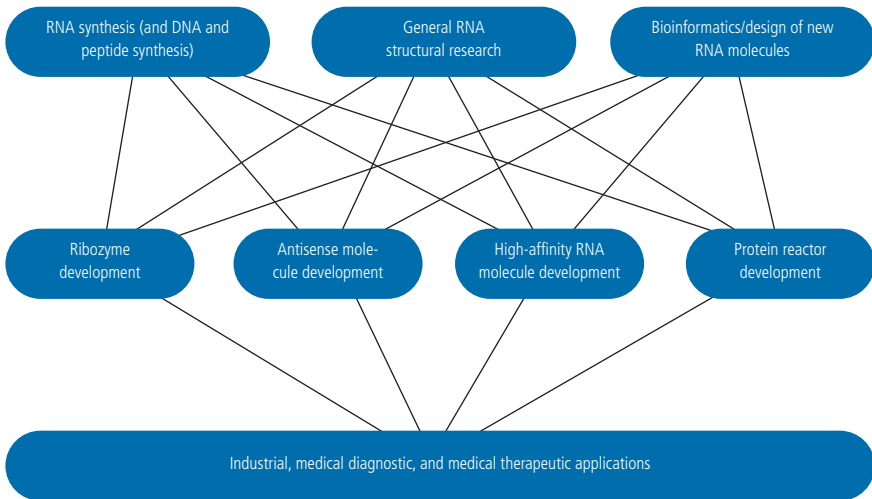
We further recommend that policy makers and the funding organisations in Germany thoroughly concern themselves with the consequences from developments in the field of genome sequencing for

health research and medical care. Furthermore, suitable measures must be adopted to ensure German participation at a level commensurate with the economic power and research potential of the country.

RNA technologies

RNA technologies are molecular technologies of the present and the future, which are worthy of particular funding. They have versatile applications, ranging from basic research in the stricter sense, the advancement of nucleic acid chips, the industrial manufacture of protein products, through to cancer therapy and nucleic acid pharmacology (figure 11).

Figure 11: Scientific preconditions and aims for establishing RNA technologies



Source: Erdmann et al., 2006:49; Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:355.

Epigenetics

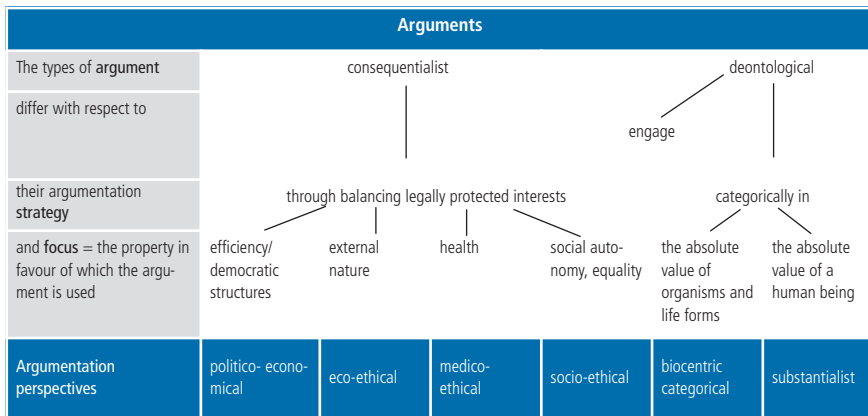
Epigenetics offers conceptually new approaches for understanding genetically-regulated molecular processes, both in normal development as well as during the course of disease. Epigenetics is at present one of the central fields of basic research requiring intensified support. Epigenetic research opens the horizon to a broad range of applications in the areas of the production of anti-bodies, epigenetic approaches to therapy, as well as in the generation and use of stem cells.

7. Cross-sectional survey of ethics: argumentative dimensions in the ethical evaluation of gene technology (Extracts from the introduction)

In its function of taking a stance vis-à-vis the developments in gene technology and their implications, the Gene Technology Report resorts to a specific tool to rationalise the mass of available information and data: the selection of indicator sets (Hucho et al., 2005:17 et sqq.). The aim here is to represent the phenomena "gene technology" as a complex and confusing problem area as distinctly as possible by using measurable and representative indicators, thereby helping to clarify problems and controversies, or to register emerging developmental trends. With the great need for conceptually tangible differentiation in the varying uses of the term at present in different specialist disciplines (ibid.), the definitive characteristic that makes the use of such indicator sets appropriate in the Gene Technology Report is that they are ultimately observable, quantitative parameters.

Being able to measure and quantify indicators, however, becomes all the more difficult, the "softer" the areas of phenomena are that they are trying to describe. In particular, given that the field of focus in the Gene Technology Report is essentially very broad (as it would have to be to genuinely appreciate the phenomena "gene technology"), in that it considers scientific, technical, and economic aspects, as well as ethical, political, and social aspects, and therefore, it is not always possible to do adequate justice to the claim of establishing meaningful indicators. With respect to the ethical cross-sectional dimension of certain branches of research and fields of technology, the Gene Technology Report has responded so far to the general framework of its studies by describing the

Figure 12: Differentiation of the ethical arguments regarding gene technology



Source: Runtenberg, 2001:122; Zweiter Gentechnologiebericht, 2009:394.

ethical problem areas that are pertinent to concrete forms of application – mainly in the form of an ethical discussion of a circumscribed question.

This report chose a different path: the pivotal question is that of which fundamental positions and opinions form the structure of the diverse ethical discourse about the multifarious options for action associated with gene technology. In other words, the aim is to grasp the types and lines of argument that determine the numerous individual ethical questions. When we refer below to a “philosophical-ethical system of categories” what we mean is the attempt, using a very few polarisations, to bring some order into the mass of opposing positions, arguments, and complex lines of debate in the ethical debate about gene technology.

In the chapter of the report dealing with ethics we attempt, through a grid of opposing categories, to highlight the key terms and viewpoints of the rival assessments and judgements of possible actions in gene technology (figure 12). We created four pairs of opposites to designate these types of arguments: deontological versus teleological forms of argument, human dignity versus animal dignity, bioconservative versus bioliberal, natural versus artificial. The diversity of these descriptions alone illustrates that the pairs of opposites are very different in terms of logical or categorical status. What they all have in common, however, is that when applied to problem areas in gene technology they result in the adoption of contradictory ethical positions. In that sense, they interact against clear answers to the question of whether certain developments in gene technology should be permitted or forbidden out of ethical considerations.

Literatur | References

Beier, H.M. (2001): Zur Problematik von Totipotenz und Pluripotenz. In: Bundesministerium für Bildung und Forschung (Hrsg.): Humane Stammzellen. Perspektiven und Grenzen in der regenerativen Medizin. Stuttgart:55–71.

Erdmann, V. A. et al. (2008): RNA-Technologien. In: J Verbr Lebensm 3 Supplement 1:49–63.

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

Hucho, F./Köchy, K. (2003): Materialien für einen Gentechnologiebericht. Grundlagenforschung, medizinische Anwendung, ökonomische Bedeutung. Heidelberg/Berlin.

Zweiter Gentechnologiebericht (2009) = Müller-Röber, Bernd et al. (2009): Zweiter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Dornburg.

Park, T. et al. (2009): Derivation of primordial germ cells from human embryonic and induced pluripotent stem cells is significantly improved by co-culture with human fetal gonadal cells. In: Stem Cells 27:783-795.

Runtenberg, C. (2001): Didaktische Ansätze einer Ethik der Gentechnik. Produktionorientierte Verfahren im Unterricht über die ethischen Probleme der Gentechnik. München/Freiburg (Br.).

Wobus, A. M. (2008): Reversibilität des Entwicklungsstatus menschlicher Zellen. Stammzellforschung, Potentialitätsprinzip und ethisch-rechtliche Konsequenzen. In: Naturwiss Rundsch 61:221–225.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung: Gentechnologie in Deutschland

- 1.1 Motivation und Zielsetzung des Vorhabens
- 1.2 Methodik und Struktur des Berichts

2. Themenbereich Stammzellen: Pluripotente humane Stammzellen

- 2.1. Stand der Forschung und der Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen
 - 2.1.1 Einleitung
 - 2.1.2 Verfahren zur Gewinnung von pluripotenten humanen ES-Zell-Linien aus Zellen des Embryos sowie alternative Strategien
 - 2.1.3 Verfahren zur Reprogrammierung somatischer Zellen in pluripotente Zellen
 - 2.1.4 Eigenschaften pluripotenter humaner Stammzellen und Standardisierung der Kulturverfahren
 - 2.1.5 Internationale Aktivitäten auf dem Gebiet der hES-Zellforschung
 - 2.1.6 Anwendungsgebiete von hES-Zellen
 - 2.1.7 Die rechtliche Situation der Stammzellforschung in Deutschland
- 2.2. Problemfelder und Indikatoren im Bereich pluripotenter humaner Stammzellen
 - 2.2.1 Darstellung der Problemfelder
 - 2.2.2 Daten zu ausgewählten Indikatoren
- 2.3. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen
 - 2.3.1 Kernaussagen
 - 2.3.2 Handlungsempfehlungen

3. Themenbereich Gendiagnostik: Molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin

- 3.1 Zieldefinition: Methodik des Berichts und Situationsanalyse
- 3.2 Optionen der molekulargenetischen Diagnostik:
Stand des Wissens und technische Entwicklung
 - 3.2.1 Genomforschung und Krankheitskonzept
 - 3.2.2 Diagnose genetisch (mit-)bedingter Krankheiten
 - 3.2.3 Genetische Tests: Technische Perspektiven
 - 3.2.4 Anwendungsformen
 - 3.2.5 Klinischer Nutzen genetischer Diagnostik
- 3.3 Rechtliche Dimensionen
- 3.4 Problemfelder und Indikatoren im Bereich der genetischen Diagnostik
 - 3.4.1 Darstellung der Problemfelder
 - 3.4.2 Daten zu ausgewählten Indikatoren
- 3.5 Kernaussagen und Handlungsbedarf
 - 3.5.1 Kernaussagen
 - 3.5.2 Handlungsbedarf

4. Themenbereich Gentherapie: Somatische Gentherapie

- 4.1 Stand und Entwicklung der Gentherapie in Deutschland
 - 4.1.1 Vektorologie: Spezifität, Effizienz und Sicherheit von Vektoren
 - 4.1.2 Gentherapiestudien zur Behandlung verschiedener Indikationen
- 4.2 Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Gentherapie
 - 4.2.1 Darstellung der Problemfelder
 - 4.2.2 Daten zu ausgewählten Indikatoren
- 4.3 Kernaussagen und Handlungsempfehlungen
 - 4.3.1 Somatische Gentherapie
 - 4.3.2 Enhancement
 - 4.3.3 Keimbahnintervention
 - 4.3.4 Öffentliche und private Förderung

5. Themenbereich grüne Gentechnologie: Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft

- 5.1 Einführung
- 5.2 Stand der Technik
 - 5.2.1 „Klassische Gentechnik“: Transgene Pflanzen
 - 5.2.2 Neue Ansätze in der Pflanzenzüchtung
 - 5.2.3 Charakterisierung
- 5.3 Derzeitige Anwendung der grünen Gentechnologie
 - 5.3.1 Nutzung gentechnisch veränderter Sorten in der Landwirtschaft
 - 5.3.2 Gentechnisch veränderte Pflanzen als Futter- und Nahrungsmittel
 - 5.3.3 Koexistenz in der Landwirtschaft
 - 5.3.4 Haftung
- 5.4 Zukünftige Anwendungen der grünen Gentechnologie
 - 5.4.1 Pflanzen für die Biomasseproduktion
 - 5.4.2 Plant Made Pharmaceuticals (PMP)
 - 5.4.3 Chemical Genetics / Small Molecules
- 5.5 Sicherheitsabschätzung
 - 5.5.1 Gesundheitliche Effekte
 - 5.5.2 Ökologische Effekte
 - 5.5.3 Ausblick
- 5.6 Problemfelder und Indikatoren im Bereich der grünen Gentechnologie
 - 5.6.1 Darstellung der Problemfelder
 - 5.6.2 Daten zu ausgewählten Indikatoren
- 5.7 Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

6. Querschnitt Grundlagenforschung: Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Technik

- 6.1 Die Zukunft von Humangenomforschung und Systembiologie
- 6.2 Die Zukunft der Genomsequenzierung: Auf dem Wege zum „Persönlichen Genom“
 - 6.2.1 Einführung
 - 6.2.2 Next Generation Sequencing: Gegenwärtige Situation und Perspektiven
 - 6.2.3 Variabilität des menschlichen Genoms: Krankheitsrelevante und funktionell neutrale Varianten
 - 6.2.4 Genomsequenzierung: Schlüssel zum Verständnis der Pathogenese komplexer Krankheiten
 - 6.2.5 Was ist zu tun?
 - 6.2.6 Vorläufiges Resümee und Empfehlungen für die Forschungsförderung
- 6.3 Neue RNA-Technologien
 - 6.3.1 Strukturforschung
 - 6.3.2 RNA-Technologien zur Blockade der Genexpression
 - 6.3.3 Aptamere und Spiegelmer
 - 6.3.4 Proteinbioreaktor
 - 6.3.5 Noncoding RNAs
 - 6.3.6 Wirtschaftliches Potenzial
 - 6.3.7 Ausblick
- 6.4 Bedeutung der Epigenetik für die Biomedizin
 - 6.4.1 Entwicklung und gegenwärtiger Stand epigenetischer Forschung
 - 6.4.2 Epigenetische Forschungsprogramme
 - 6.4.3 Epigenetik und Biotechnologie
 - 6.4.4 Definition epigenetischer Mechanismen
 - 6.4.5 Epigenetik, Evolution und Umwelt: Konzepte transgenerationaler epigenetischer Vererbung
 - 6.4.6 Molekulare Mechanismen der Epigenetik
- 6.5 Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

7. Querschnitt Ethik: Argumentative Dimensionen in der ethischen Bewertung der Gentechnologie

- 7.1 Definitive und methodische Klärungen
 - 7.1.1 Zum Selbstverständnis Angewandter Ethik
 - 7.1.2 Intention und Ziel der Ausführungen
- 7.2 Ethische Kategorien im Diskurs um die Gentechnologie
- 7.3 Der Kategorienapparat im Einzelnen
 - 7.3.1 Deontologische versus teleologische Argumentationsformen
 - 7.3.2 Menschenwürde und Würde der Kreatur
 - 7.3.3 Biokonservative versus biolibere Argumentationsformen
 - 7.3.4 Argumentationsformen mit „natürlich“ versus „künstlich“

8. Anhang

- 8.1 Literaturverzeichnis
- 8.2 Abbildungen und Tabellen
- 8.3 Beiträge und Gutachten

Bisherige Publikationen

Müller- Röber, Bernd; et al.: Zweiter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Dornburg, 2009.

Hucho, Ferdinand; et al.: Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Themenband zum Gentechnologiebericht. Dornburg, 2008.

Schmidtke, Jörg; et al. (Hrsg.): Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung. Supplement zum Gentechnologiebericht. Limburg, 2007.

Müller-Röber, Bernd; et al.: Grüne Gentechnologie. Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Wirtschaft. Supplement zum Gentechnologiebericht. Berlin, 2007.

Wobus, Anna M.; et al.: Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. Berlin, 2006.

Hucho, Ferdinand; et al.: Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Berlin, 2005.

Der aktuelle Stand der Reihe sowie einzelne Texte sind u.a. im Internet unter www.gentechnologiebericht.de einsehbar. An gleicher Stelle sind auch Hinweise auf aktuelle Vorträge, Workshops und Tagungen der Arbeitsgruppe zu finden.

Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe **Members of the interdisciplinary study group**

Prof. Dr. Bernd Müller-Röber (Sprecher der Arbeitsgruppe / Coordination)
Universität Potsdam, Institut für Biochemie und Biologie

Prof. Dr. Ferdinand Hucho (Stellv. Sprecher der Arbeitsgruppe)
Freie Universität Berlin, Institut für Biochemie

Prof. Dr. Boris Fehse
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Stammzelltransplantation

Prof. Dr. Dr. Kristian Köchy
Universität Kassel, Institut für Philosophie

Prof. Dr. Jens Reich
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch

Prof. Dr. Hans-Jörg Rheinberger
Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte, Berlin

Prof. Dr. Hans-Hilger Ropers
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin

Prof. Dr. Karl Sperling
Humboldt-Universität, Institut für Humangenetik, Charité Berlin

Prof. Dr. Anna M. Wobus
Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben

Kontakt und Impressum

Zweiter Gentechnologiebericht.
Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Kurzfassung

Herausgeber

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ der
Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften
Jägerstr. 22/23 10117 Berlin www.bbaw.de

Konzept, Redaktion und Kontakt

Dr. Silke Domasch, domasch@bbaw.de
Dr. Mathias Boysen, boysen@bbaw.de

Fax: 030 20370 444

Url: www.gentechnologiebericht.de

Realisation

TeilDrei Kommunikation, Dornburg

Berlin, Oktober 2009

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

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“
Jägerstraße 22/23 10117 Berlin www.bbaw.de
www.gentechnologiebericht.de

Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities
Interdisciplinary Study Group “Gene Technology Report”
Jägerstraße 22/23 10117 Berlin www.bbaw.de
www.gentechnologiebericht.de/gen/english-pages