

DRITTER GENTECHNOLOGIEBERICHT
ANALYSE EINER HOCHTECHNOLOGIE IN DEUTSCHLAND
THIRD GENE TECHNOLOGY REPORT
ANALYSIS OF A HIGH-TECH SECTOR IN GERMANY

Kurzfassung
Summary

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*

Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities
Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report*



Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW)
Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities

DRITTER GENTECHNOLOGIEBERICHT
Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland

THIRD GENE TECHNOLOGY REPORT
Analysis of a high-tech sector in Germany

Kurzfassung
Summary

DRITTER GENTECHNOLOGIEBERICHT
ANALYSE EINER HOCHTECHNOLOGIE IN DEUTSCHLAND

THIRD GENE TECHNOLOGY REPORT
ANALYSIS OF A HIGH-TECH SECTOR IN GERMANY

Kurzfassung
Summary



Herausgeber: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*

Editor: Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities
Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report*

Konzeption Concept:

Dr. Julia Diekämper, diekaemper@bbaw.de

Dr. Anja Hümpel, huempel@bbaw.de

Übersetzung Translation: Sharpe Translations, Berlin

Grafik Layout: angenehme gestaltung/Thorsten Probst

Druck Print: Druckerei Conrad, Berlin

© Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, 2015
Jägerstraße 22–23, 10117 Berlin, www.bbaw.de, info@gentechnologiebericht.de

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

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Herausgebers
No part of this booklet may be reproduced without express permission of the publisher.

ISBN: 978-3-939818-52-6

INHALTSVERZEICHNIS

1. Was sind Gentechnologien?	7
2. Wer ist der Gentechnologiebericht?	9
3. Dritter Gentechnologiebericht: Kernaussagen und Handlungsempfehlungen	
Themenbereich Epigenetik	12
Themenbereich Gendiagnostik	15
Themenbereich Stammzellforschung	19
Themenbereich somatische Gentherapie	22
Themenbereich grüne Gentechnologie	25
Themenbereich synthetische Gentechnologie	29
4. Gentechnologien im Langzeit-Monitoring	32

CONTENTS

1. What are gene technologies?	37
2. Who is behind the Gene Technology Report?	38
3. Third Gene Technology Report: Core statements and recommendations for action	
Main research area – epigenetics	41
Main research area – genetic testing	44
Main research area – stem cells	47
Main research area – somatic gene therapy	50
Main research area – agricultural biotechnology	52
Main research area – synthetic biology	56
4. Gene technologies in long-term monitoring	59
Publikationen Publications	62
Literatur References	63

Dritter Gentechnologiebericht

Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland

Kurzfassung

1. WAS SIND GENTECHNOLOGIEN?

Die Gentechnologie ist das rasant wachsende methodische Repertoire der modernen Biowissenschaften. Sie gilt dabei als Sammelbegriff, unter dem diverse molekularbiologische Methoden subsumiert sind, mit denen sich das Erbgut von Viren, Mikroorganismen, Pflanzen, Tieren und auch dem Menschen experimentell analysieren und gezielt modifizieren lässt. Dieser Pool an Verfahren findet mittlerweile breit gefächerten Einsatz: Insbesondere die Vernetzung von Grundlagenforschung, Anwendung und Technologieentwicklung kennzeichnet die gegenwärtigen Biowissenschaften und stellt damit gleichzeitig die Frage nach der Grenzziehung zwischen Wissenschaft und reiner Technikentwicklung. Erst durch die Entwicklung verschiedenster Technologien und neuer Forschungsbereiche sowie durch die Verknüpfung bestehender – biologischer sowie nicht-biologischer – Disziplinen entsteht hier schließlich das, was im Kontext der Gentechnologie als Fortschritt verzeichnet werden kann.

Eine langfristige Beobachtung der Gentechnologie ist aber nicht nur aus wissenschaftsinterner Perspektive angezeigt. Die Gentechnologie sorgt auch jenseits von Laboren für Gespräche, weil ihr möglicher Einsatz das Leben elementar berühren kann und damit alle Mitglieder der Gesellschaft betrifft: Mit ihnen ist die Frage verbunden, in welcher Welt wir leben (wollen). Unverkennbar erwächst aus wissenschaftlich-technischem Fortschritt Verantwortung in Bezug auf seine mögliche Anwendung. Das gilt für den Einsatz von Technik allgemein, jedoch eben für die Gentechnologie aufgrund ihrer Anbindung an gesellschaftliche Grundbelange und ihren potenziell weitreichenden Konsequenzen in besonderem Maße. Das ist auch der Fall, weil oftmals die Folgen von Anwendungen heute noch nicht vorhersehbar sind, mögliche Konsequenzen über die individuelle Lebensspanne eines Individuums hinaus wirksam sein können und bestimmte praktische Entscheidungen nicht revidierbar sind. Gentechnisch veränderte Pflanzen, Tiere oder Mikroorganismen lassen sich kaum wieder zurückholen, wenn sie einmal in die Natur freigesetzt sind.

Das heißt, Gentechnologie wirft 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 haben kann und auch nicht-gentechnische Verfahren nicht per se als sicherer eingestuft werden können.

Damit tritt die charakteristische Janusköpfigkeit des technischen Fortschritts bei der Gentechnologie besonders deutlich zutage und macht eine sachliche, differenzierte Bestandsaufnahme umso erforderlicher, die der Komplexität des Wissens, seiner gesellschaftlichen Verortung und öffentlichen Kommunikation gerecht wird. Nicht zuletzt diese Tendenzen sind es, die eine Auseinandersetzung mit der Gentechnologie rechtfertigen und vielmehr noch: notwendig machen. Dieser Aufgabe widmet sich die interdisziplinäre Arbeitsgruppe (IAG) *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.

2. WER IST DER GENTECHNOLOGIEBERICHT?

Der *Gentechnologiebericht* ist eine Langzeitaufgabe der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW), einer Wissenschaftlervereinigung in Deutschland mit gegenwärtig rund 300 Mitgliedern, die mittlerweile auf über 300 traditionsreiche Jahre zurückblickt. Die seit 1994 von der Akademie eingerichteten interdisziplinären Arbeitsgruppen (IAG) sind einzigartige Arbeitsformen in der deutschen Akademienlandschaft. Ihre Aufgabe ist es, Themen von hoher wissenschaftlicher und gesellschaftlicher Bedeutung aufzugreifen, Forschungen zu Zukunftsfragen durchzuführen und den Dialog zwischen Wissenschaft und Gesellschaft mitzugestalten.¹

Ziel der IAG *Gentechnologiebericht* ist es, ihre Ergebnisse als Informationsquelle und Grundlage für den öffentlichen Diskurs zu Fragen der Gentechnologie zu etablieren und die erarbeiteten Informationen der interessierten Öffentlichkeit für einen unvoreingenommenen und ergebnisoffenen Diskurs über Gentechnologie in Deutschland zugänglich zu machen. Sie bietet hierzu ein **langfristiges, indikatorenbasiertes und interdisziplinäres Observatorium**, das die unterschiedlichen Anwendungen der Gentechnologie sorgfältig aufarbeitet und dabei deren aktuelle Entwicklungen stetig im Blick behält. Durch die Sammlung, Strukturierung, Aufbereitung und Analyse vorhandener wissenschaftlicher Daten in Form von fortschreibbaren Indikatoren kann sie eine solide Basis schaffen und durch langfristige Beobachtung eindeutige Tendenzen erkennen. Eine Auseinandersetzung mit der Gentechnologie verlangt dabei mehr als nur die Aufarbeitung des aktuellen wissenschaftlichen Sachstandes. Vielmehr gilt es Fragen nach den wirtschaftlichen, ökologischen, rechtlichen und naturwissenschaftlichen Aspekten genauso einen Raum zu bieten wie ethischen, politischen und sozialen Gesichtspunkten, die mit den Anwendungen der Gentechnologie verknüpft sind.

Die im Kontext der Gentechnologie aufgeworfenen gesellschaftlichen Fragen und Auswirkungen – so die Grundüberzeugung der Arbeitsgruppe – lassen sich nur in einer interdisziplinären Perspektive sinnstiftend diskutieren und im gegenwärtigen Spannungsfeld zwischen Risiken und Hoffnungen verorten. In der IAG *Gentechnologiebericht* arbeiten entsprechend Vertreter verschiedener Disziplinen unter einem thematischen Dach zusammen.

1 www.bbaw.de/die-akademie/aufgaben-und-ziele [07.11.2014]

Die Arbeitsgruppe² setzt sich zum einen aus Mitgliedern der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften zusammen, zum anderen sind hier externe Wissenschaftler unterschiedlicher Fächer tätig:

Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Genetechnologiebericht*

Prof. Dr. Bernd Müller-Röber* (Sprecher der IAG)

Universität Potsdam, Institut für Biochemie und Biologie

Prof. Dr. Ferdinand Hucho* (Stellvertretender Sprecher der IAG)

Freie Universität Berlin, Institut für Chemie und Biochemie

Prof. Dr. Nediljko Budisa

TU Berlin, Institut für Chemie

Prof. Dr. Boris Fehse

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,

Klinik für Stammzelltransplantation

Dr. Jürgen Hampel

Universität Stuttgart, Institut für Sozialwissenschaften

Prof. Dr. Dr. Kristian Köchy

Universität Kassel, Institut für Philosophie

Prof. Dr. Jens Reich*

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin

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. Jochen Taupitz

Universität Mannheim, Fakultät für Rechtswissenschaft

und Volkswirtschaftslehre

Prof. Dr. Jörn Walter

Universität des Saarlandes, Institut für Biowissenschaften

Prof. Dr. Martin Zenke

RWTH Aachen, Universitätsklinikum, Institute for Biomedical

Engineering

* ordentliches Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

² Eine Kurzvita sowie die Forschungsschwerpunkte der Mitglieder sind auf der Homepage unter www.genetechnologiebericht.de/gen/mitglieder-der-arbeitsgruppe [23.06.2014] einsehbar.

Ihre Ergebnisse veröffentlicht die Arbeitsgruppe regelmäßig und stellt sie in unterschiedlichen Formaten zur Diskussion: Das sind zum einen die **Themenbände**, die sich mit einer konkreten Gentechnologie beschäftigen (zuletzt erschienen: Grüne Gentechnologie, 2013). Sie bieten eine ausführliche und in sich geschlossene Darstellung einzelner Teilthemen der Gentechnologie. Das ist zum anderen der turnusmäßig erscheinende „**Gentechnologiebericht**“. Mit ihm werden die gesetzten Themenschwerpunkte der IAG in ihrer Bandbreite präsentiert. Aufgrund der Vielfalt der Themen liegt der Schwerpunkt des Berichts auf den aktuellen Entwicklungen der einzelnen Bereiche und in der Fortschreibung der Indikatoren. Im Fokus des nun erscheinenden „Dritten Gentechnologieberichts“ stehen sechs Themenschwerpunkte des aktuellen Forschungsgeschehens:

- die Epigenetik,
- die Gendiagnostik,
- die Stammzellforschung,
- die somatische Gentherapie,
- die grüne Gentechnologie und
- die synthetische Biologie.

In allen Publikationen werden **Kernaussagen und Handlungsempfehlungen** formuliert. Diese pointieren und ziehen eine Konsequenz aus dem, was die einzelnen Kapitel diskutieren. Sie sind vom Konsens der Gruppenmitglieder getragen und richten sich an Entscheidungsträgerinnen und -träger in Politik, Wissenschaft und Wirtschaft. Die von der IAG *Gentechnologiebericht* verabschiedeten Kernaussagen und Handlungsempfehlungen für die Forschungsgebiete im "Dritten Gentechnologiebericht" sind nachfolgend vorgestellt.

3. DRITTER GENTECHNOLOGIEBERICHT: KERNAUSSAGEN UND HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

THEMENBEREICH EPIGENETIK

Biologischer Hintergrund und Bedeutung für die Gen- und Biotechnologie

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

Epigenetik und Umwelteinflüsse

Die individuelle Ausprägung der genetischen Grundkonstitution eines Organismus wird durch Umweltfaktoren und Lebensführung beeinflusst. Im Menschen deuten Vergleichsstudien darauf hin, dass es individuelle epigenetische Unterschiede in Genomen gibt. Es wird vermutet, dass es einen Zusammenhang zwischen individueller Lebensführung, Umwelteinflüssen und epigenetischen Veränderungen gibt. Bislang fehlen jedoch ausreichend umfassende, zuverlässige und mit hohen Qualitätsstandards erhobene Daten, die diese Thesen untermauern. Eindeutige Aussagen über die Bedeutung und das Ausmaß umweltbedingter epigenetischer Variation sind daher zurzeit noch nicht zu treffen. Bisher veröffentlichte Daten werden jedoch vielfach herangezogen, um Alterungsprozesse, insbesondere altersabhängige Erkrankungen, die Entstehung von chronischen Krankheiten

oder auch Persönlichkeitsmerkmale in den Zusammenhang mit epigenetischen Veränderungen zu stellen.

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

Epigenomforschung

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

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

Epigenetische Vererbung

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

Epigenetik und medizinische Diagnostik

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

Epigenetik und Stammzellen

Stammzellen – insbesondere induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) – werden eine bedeutende Rolle in der regenerativen Medizin, der medizinischen Diagnostik und der pharmazeutischen Wirkstoffforschung spielen. Stammzellfunktionen sind eng mit epigenetischer Kontrolle verbunden. Die Reprogrammierung von somatischen Zellen zu Stammzellen wird von umfangreichen epigenetischen Umbauprozessen begleitet. Die präzise epigenetische Charakterisierung pluripotenter Stammzellen wird ein Schlüssel für ihre Qualitätskontrolle (Differenzierung) und ihre Anwendung sein. Die Kenntnis

und Steuerung epigenetischer Prozesse werden zudem an Bedeutung gewinnen für die Gewinnung qualitativ hochwertiger multifunktionaler Stammzellen. *Die Bedeutung epigenetischer Prozesse für die Stammzellbiologie und die regenerative Medizin muss mehr ins Zentrum der Forschung und der Qualitätssteuerung gerückt werden. Die interdisziplinäre Erforschung von Epigenetik und Stammzellbiologie sollte weiterhin verstärkt gefördert werden.*

Epigenetik und Ethik

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

THEMENBEREICH GENDIAGNOSTIK

Entwicklung des Forschungsfeldes

Seit dem Erscheinen des „Zweiten Gentechnologieberichts“ im Jahre 2009 hat die Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik für die medizinische Praxis weiter zugenommen. Wie seinerzeit vorhergesagt, löst die komparative genomische Hybridisierung (Array-CGH-Analyse) die konventionelle lichtmikroskopische Untersuchung von Chromosomen zunehmend ab; in manchen Ländern ist dieser Prozess schon weitgehend abgeschlossen. Mittels Array-CGH, die 2013 als

anerkannte diagnostische Methode in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen worden ist, lassen sich auch submikroskopische Veränderungen der Chromosomenstruktur – sogenannte Copy Number Variants (CNVs) – erkennen. Durch vergleichende Untersuchung erkrankter und gesunder Personen sind bereits mehrere hundert krankheitsassoziierte CNVs identifiziert worden. Darunter befinden sich viele, die zwar nicht ausschließlich, jedoch viel häufiger bei bestimmten Krankheiten vorkommen und mit einem signifikant erhöhten Krankheitsrisiko einhergehen.

Seit 2009 hat sich die Genomforschung wieder verstärkt den monogenen Krankheiten zugewandt. Nicht zuletzt durch die Verwendung von Sequenzierungsmethoden der nächsten Generation („next generation sequencing“, NGS; auch: Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung, HDS) hat sich die Zahl identifizierter Gene, deren Defekte monogenen Krankheiten zugrunde liegen, bis Mitte 2014 auf aktuell über 4000 verdoppelt. Schätzungen zufolge könnten jedoch Mutationen in zwei Drittel aller >20.000 menschlichen Gene zu monogenen Krankheiten führen, was bedeuten würde, dass bisher kaum mehr als 30 Prozent aller relevanten Krankheitsgene identifiziert sind.

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

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

Die Kosten für die (Re-)Sequenzierung eines gesamten menschlichen Genoms sind im Januar 2014 auf wenig mehr als 1.000 US-Dollar gesunken. Gleichzeitig

zeichnet sich ein internationaler Konsens zur Kommunikation unerwarteter Befunde („incidental findings“) ab, der den Betroffenen die Möglichkeit eröffnet, zwischen ihrem Recht auf Wissen und dem Recht auf Nichtwissen zu wählen. Damit ist Antwort auf zwei wichtige Bedenken gegeben, die noch bis vor kurzem gegen eine Einführung der Ganzgenomsequenzierung (Whole Genome Sequencing, WGS) als universalem diagnostischen Test ins Feld geführt wurden. Die Einführung der Genomsequenzierung im Rahmen der genetischen Diagnostik wird die hergebrachte molekulargenetische Diagnostik erweitern und in vielen Bereichen ersetzen. Sie bietet die Möglichkeit zur Aufklärung bisher unbekannter Gendefekte und eröffnet weitreichende Chancen für Qualitätsverbesserungen im Bereich der genetischen Krankenversorgung bei gleichzeitiger Senkung der Kosten. Die gesetzlichen Vorgaben in Deutschland, die gegenwärtige Organisation der genetischen Krankenversorgung und die Bestimmungen zur Honorierung humangenetischer Leistungen berücksichtigen die Implikationen der technischen Entwicklung in diesem Bereich gegenwärtig nicht adäquat. Jedenfalls für seltene Erkrankungen ist die Konzentration der genetischen Diagnostik an wenigen ausgewiesenen universitären Zentren eine entscheidende Voraussetzung – nach dem Vorbild anderer europäischer Länder und im Einklang mit den Forderungen des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE). Auf die HDS-gestützte Diagnostik trifft dies in besonderem Maße zu.

Voraussetzungen für die Implementierung der medizinischen Genomsequenzierung in Deutschland

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

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

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

Große, an universitäre Kliniken angegliederte Zentren für seltene Krankheiten sind für die Qualitätssicherung und für die Auswertung genetischer Sequenzdaten besser aufgestellt als zum Beispiel einzelne niedergelassene Humangenetiker, auf die in Deutschland ein Großteil aller relevanten Patientenkontakte entfällt. Die Entwicklung neuer Kooperationsformen zwischen diesen Zentren und den niedergelassenen Humangenetikern ist daher von großer Wichtigkeit. Als natürliche Partner der zentralen Datenbank und möglicher Referenzzentren für niedergelassene Humangenetiker kommt solchen Zentren für seltene Krankheiten daher eine Schlüsselrolle zu. *Strukturell wie personell verlangt dies jedoch eine Verstärkung universitärer Zentren für medizinische Genetik, auch im Hinblick auf den ausgeprägten Mangel an umfassend ausgebildeten Humangenetikern.*

Die aktuellen Entwicklungen deuten auf grundlegende Umstellungen im Bereich der DNA-basierten Diagnostik hin. Viele Argumente und die Ergebnisse laufender internationaler Studien lassen erwarten, dass die Genomsequenzierung bereits in naher Zukunft als diagnostisches Standardverfahren zur umfassenden

Erkennung bekannter genetischer Risiken eingeführt werden wird. Damit wird sie schon bald die heutige Praxis ersetzen, klinische Verdachtsdiagnosen nacheinander mithilfe spezifischer molekularer Tests auszuschließen, die oft erst nach Jahren oder sogar nie zur richtigen Diagnose führt.

THEMENBEREICH STAMMZELLFORSCHUNGEN

Dynamische Entwicklung

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

Adulte Stammzellen

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

Embryonale Stammzellen

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

Induzierte pluripotente Stammzellen

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

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

Wachsende Bedeutung

Der im Berichtszeitraum erzielte Erkenntnisgewinn mit adulten und pluripotenten Stammzellen sowie Erfolge in der stammzellbasierten Therapie weisen darauf hin, dass die Stammzellforschung zukünftig weiter an Bedeutung gewinnen wird. Die blutbildenden Stammzellen werden seit Jahrzehnten routinemäßig und

erfolgreich klinisch verwendet und haben einen festen Platz in der medizinischen Therapie. Auch mesenchymale Stammzellen werden jetzt klinisch erprobt und sind an der Schwelle zur routinemäßigen Anwendung. Therapien mit pluripotenten Zellen befinden sich in der Entwicklung, insbesondere im Ausland, sind aber bisher nicht verfügbar. Die Anwendung von aus humanen ES-Zellen gewonnenen Zellen in der medizinischen Therapie außerhalb der Forschung ist in Deutschland durch das Stammzellgesetz verboten.

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

Rechtliche Situation

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

iPS-Zellen können ES-Zellen nicht ersetzen, da sich beide Zelltypen unterscheiden. Da weiterhin offen ist, welcher Stammzelltyp für welche Anwendung am besten geeignet sein wird, bleibt die parallele Erforschung der unterschiedlichen Stammzelltypen unverzichtbar. Die Verwendung humaner ES-Zellen ist in Deutschland nur in Ausnahmefällen und dann nur für Forschungszwecke erlaubt; die strenge Gesetzgebung verhindert bisher eine therapeutische Anwendung in Deutschland. Wenn klinische Versuche, wie sie im Ausland bereits durchgeführt werden, in erfolgreiche Therapien münden, wird der deutsche Gesetzgeber vor

der Frage stehen, ob er sie Patientinnen und Patienten im Inland vorenthalten kann. Auch die weiteren Restriktionen des Stammzellgesetzes müssen kritisch hinterfragt werden. Dies betrifft zum Beispiel die Stichtagsregelung oder das Verbot, Stammzellen zu verwenden, die aus PID-Embryonen gewonnen wurden.

Forschungsförderung

In der Stammzellforschung gibt es weiterhin zahlreiche grundlagenwissenschaftlich orientierte Fragen, deren Beantwortung Voraussetzung für eine breite, effektive und sichere klinische Anwendung von Stammzellen ist. Hierfür sind multidisziplinäre Anstrengungen notwendig. *Aufgrund ihres großen medizinischen Potenzials sollten die verschiedenen Bereiche der Stammzellforschung nachhaltig gefördert werden.*

THEMENBEREICH SOMATISCHE GENTHERAPIE

Technologieentwicklung und -anwendung

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

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

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

Forschung in Deutschland

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

Hinsichtlich der Durchführung eigener klinischer Studien kam es in den letzten Jahren in Deutschland dagegen zu einem Stillstand. Obwohl Akteure in Deutschland auch in dieser Zeit, nicht zuletzt im Rahmen großer Forschungsverbände, signifikante Beiträge zur Grundlagen- und translationalen Forschung geleistet haben, gelingt die Umsetzung in klinische Studien kaum. Es ist folglich davon auszugehen, dass Deutschland seinen dritten Platz hinsichtlich der Anzahl zugelassener Gentherapiestudien (hinter den USA und Großbritannien)

in naher Zukunft verlieren wird. Grund hierfür sind sowohl die limitierten Mittel öffentlicher Geldgeber für solche Studien als auch die geringe Unterstützung von Seiten der Industrie in Deutschland. Eine weitere Ursache für die schleppende Translation der bisher noch konkurrenzfähigen Gentherapieforschung in klinische Studien ist zudem in den komplexen Regularien zu sehen. Diese führen dazu, dass sich die Durchführung akademischer klinischer Studien für die Universitätskliniken extrem aufwendig gestaltet, während zugleich die zunehmende Ökonomisierung der Hochschulmedizin kaum noch Raum für die Realisierung experimenteller Therapieansätze lässt. Zusammen genommen scheinen sich diese Negativfaktoren in zunehmendem Maße zu addieren und zu einem signifikanten Hemmnis für die Umsetzung der Innovationen der akademischen Gentherapieforschung in Deutschland zu werden.

Enhancement-Anwendungen und Keimbahntherapie

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

Die Keimbahntherapie ist nach § 5 Abs. 1 Embryonenschutzgesetz verboten. Der Gesetzgeber hat sein Verbot mit den irreversiblen Folgen der in der Experimentierphase zu erwartenden Folgen begründet. In der Tat ist bei gegenwärtigem Erkenntnisstand nicht sicherzustellen, dass Modifikationen des Genoms ohne unerwünschte Nebenwirkungen möglich sind.

THEMENBEREICH GRÜNE GENTECHNOLOGIE

Technologieentwicklung und -anwendung

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

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

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

Darüber hinaus gibt es inzwischen eine Vielzahl unterschiedlicher neuer Methoden, die es erlauben, genetische Veränderungen von Pflanzen gezielter und besser kontrollierbar durchzuführen als bisher. Dazu gehören etwa die zielgenaue Ausschaltung einzelner Gene oder die gezielte Genommodifikation mithilfe von Enzymen, die definierte DNA-Sequenzen erkennen und schneiden können. Mittels neuer molekularbiologischer Verfahren (TALENs, CRISPR-Cas, Chimeraplasten) kann die Erbinformation auch so modifiziert werden, dass dabei keine transgenen Pflanzen entstehen. Damit verwischen die Grenzen zwischen klassischer Züchtung, bei denen chemische oder physikalische (z. B. Strahlung) Methoden zur Veränderung der Erbinformation eingesetzt werden, und modernen Züchtungsverfahren.

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

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

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

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

Forschung in Deutschland

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

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

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

Anbau

Lebensmittelhersteller und Lebensmittelhandel bieten aufgrund der verbreiteten öffentlichen Vorbehalte und wegen des organisierten gesellschaftlichen Drucks in Europa gegenwärtig fast keine Lebensmittel an, bei denen der Einsatz von gentechnisch veränderten Pflanzen ausgewiesen ist. Die Durchsetzung der Gentechnik im Lebensmittelbereich hängt sicher auch von der weiteren Entwicklung der Produkte der grünen Gentechnologie und dem Produktbedarf ab.

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

Zukünftige Bedeutung

Die Vielfalt der heute verfügbaren Methoden und Anwendungen sowie die im Berichtszeitraum erzielten wissenschaftlichen Erfolge deuten darauf hin, dass die Bedeutung der Gentechnologie und molekularer Analyseverfahren für die Pflanzenzüchtung auch in den kommenden Jahren weiter erheblich zunehmen wird. Wie sich diese Entwicklung auf den kommerziellen Anbau in Deutschland auswirken wird, ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt unklar. Viele der neuen Züchtungsmethoden werden als weniger problematische und besser akzeptierte Alternativen zur „klassischen“ Gentechnik und den damit hergestellten transgenen Pflanzen gesehen und sind mit der Hoffnung verbunden, dass sie die ablehnende Haltung der europäischen Bevölkerung gegenüber der grünen Gentechnik ändern könnten. Ob die neuen Ziele und Wege tatsächlich zu einer besseren Akzeptanz bei Verbrauchern führen werden, bleibt jedoch offen.

Risikoabschätzung

Abstrakte Einwände gegen die Sicherheit der grünen Gentechnik können nicht als zentrales Argument gegen den Einsatz von Transformationstechniken bei Pflanzen herangezogen werden. Nach über einem Jahrzehnt ihrer Nutzung existiert kein Beleg dafür, dass zugelassene transgene Pflanzen besondere negative gesundheitliche Wirkungen besitzen. Anders lautende öffentliche Berichte konnten einer wissenschaftlichen Prüfung nicht standhalten. Mögliche ökologische Effekte ebenso wie potenzielle gesundheitliche Risiken sind wie bisher im Rahmen der Zulassung von gentechnisch veränderten Pflanzen für den Einzelfall zu überprüfen.³ Dabei muss ausgeschlossen werden, dass ihr Anbau zur Verschärfung der ökologischen Probleme der heute üblichen Landwirtschaftspraxis führt.

³ Die rechtliche Regelung der grünen Gentechnologie in Deutschland und im internationalen Vergleich wird im Themenband Grüne Gentechnologie der IAG *Gentechnologiebericht* ausführlich vorgestellt (Müller-Röber et al., 2013). Dort werden auch gesundheitliche und ökologische Risiken diskutiert.

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

THEMENBEREICH SYNTHETISCHE BIOLOGIE

Fachliche Verortung

Der Sammelbegriff „synthetische Biologie“ bezeichnet gegenwärtig eine Vielzahl heterogener Forschungsprojekte und Forschungsansätze, deren gemeinsames Ziel es ist, biologische oder künstliche Systeme auf biologischer Basis im Labor zu entwerfen, nachzubauen oder zu modifizieren. Diese technische Gestaltung soll auf verschiedenen Ebenen der Komplexität erfolgen – von einzelnen Molekülen bis hin zu kompletten Biosystemen.

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

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

Aktueller Stand der Forschung

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

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

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

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

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

Chemisch orientierte Ansätze in der synthetischen Biologie zielen auf die Umgestaltung von biologischen Systemen durch nicht-natürliche

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

4. GENTECHNOLOGIEN IM LANGZEIT-MONITORING

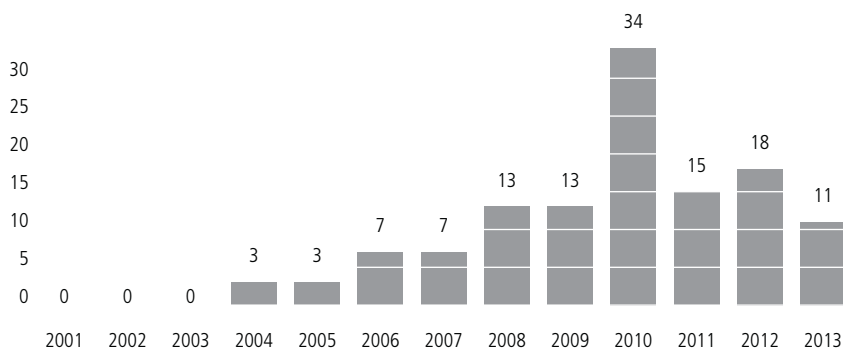
Die besondere Aufgabe des „Gentechnologieberichts“ und der Themenbände besteht darin, das komplexe Feld der Gentechnologie in Deutschland aufzuschließen. Dabei geht es weniger darum, eigene Daten zur Gentechnologie zu erheben; vielmehr werden vorhandene Daten genutzt und mit einem sozialwissenschaftlich motiviertem Ansatz aufgearbeitet: Die sogenannte **Problemfeld- und Indikatoren-Analyse** bildet das zentrale Instrument der IAG, um die wegen ihrer Komplexität schwer zu fassenden Themen- und Anwendungsfelder der Gentechnologie strukturiert aufzuschlüsseln und Aussagen über die Bedeutung der gesamten Gentechnologie in Deutschland herauszuarbeiten.

Bei **Problemfeldern** handelt es sich um Fragestellungen im Kontext der Gentechnologie, die öffentlich virulent diskutiert und breitenwirksam wahrgenommen werden. Es geht also in dem gewählten Verfahren darum, die Diskussionspunkte für die einzelnen Themenbereiche zu destillieren, die gegenwärtig öffentlich verhandelt werden. Die Problemfelder werden in Bezug zu vier sogenannten Leitdimensionen gesetzt, die vergleichbar einem Koordinatensystem einen Orientierungsrahmen bieten und eine übergeordnete, gesamtgesellschaftliche Sicht auf die Entwicklungen innerhalb der jeweiligen Themengebiete erlauben. Als solche Leitdimensionen fungieren: Wissenschaft, Ökonomie, Soziales und Ethik. Die Verortung der Problemfelder innerhalb der Leitdimensionen verdeutlicht, welche Querbezüge und Schnittmengen sie untereinander auszeichnen und in welcher Intensität unterschiedliche Problemfelder artikuliert werden. In einem nächsten Schritt geht es darum, verwandte Problemfelder zu operationalisieren, um messbare und vergleichbare Aussagen über den jeweiligen Themenbereich zu gewinnen. Dies geschieht, indem für die Problemfelder adäquate **Indikatoren** angegeben werden (vgl. hierzu Häder, 2010:52). Indikatoren sind dabei „statistische Maßzahlen, die eine quantitative Abbildung gesellschaftlich bzw. gesellschaftspolitisch relevanter Sachverhalte darstellen“ (Schäfers, 2001:133); sie beschreiben zudem einen „direkt beobachtbaren Sachverhalt, der durch Korrespondenzregeln mit dem nicht direkt beobachtbaren Sachverhalt verknüpft wird.“ (Kromrey, 2002:170). Für die IAG heißt das, dass den Problemfeldern jeweils Indikatoren zugeordnet werden. Durch diese werden die Problemfelder beschreibbar. Das Ergebnis ist – im Idealfall – eine Mehrzahl an belastbaren Indikatoren, die ein Problemfeld quantitativ von mehreren Seiten ausleuchten und über die Jahre fortschreibbar sind und damit langfristige Entwicklungen abbilden. Die Entscheidung für die spezifischen Indikatoren fällt jeweils auf Basis von Verlässlichkeit, Vergleichbarkeit und Beschaffenheit (ebd.; vgl. auch Hucho et al., 2005:19 f.).

Das für die Indikatoren zugrunde gelegte Zahlenmaterial wird mehrheitlich aus allgemein zugänglichen Datenbanken bezogen, wie sie auch der Öffentlichkeit für die Informationssuche zur Verfügung stehen. Da also primär auf extern erhobene und aufbereitete Daten zurückgegriffen wird, kann entsprechend kein Einfluss auf deren Kategorisierung oder auf Modus und Intervall ihrer Erhebung genommen werden, was methodisch naturgemäß eine Einschränkung darstellt und für die einzelnen Indikatoren jeweils auszuweisen und zu bewerten ist. Dies wird mittels standardisierter **Datenblätter** und **Abbildungen** und **Tabellen** realisiert, wie das nachfolgende Beispiel eines Indikators aus dem Themengebiet der synthetischen Biologie (abgekürzt: SB) zeigt. Zunächst werden in einem Datenblatt Problemfeldzuordnung sowie Informationen zur Datenerhebung und Aussagefähigkeit des Indikators in standardisierter Form präsentiert. Die zur Verfügung stehenden Daten werden grafisch aufbereitet und bieten so einen Überblick über aktuelle Tendenzen. Auf diese Weise werden die Indikatoren zu allen sechs Themen der IAG im „Dritten Gentechnologiebericht“ präsentiert.

Abbildung (Beispiel):

Anzahl an Printartikeln zum Stichwort „synthetische Biologie“



Die synthetische Biologie ist in der öffentlichen Berichterstattung in Deutschland sehr viel seltener vertreten als andere Themenbereiche des Gentechnologieberichts. Vor dem Jahr 2004 werden in den Archiven der ausgewählten Medien keine Printartikel zum Stichwort ausgewiesen, was auch die „Neuheit“ des Begriffs demonstriert, der erst seit der Jahrtausendwende in Wissenschaftskreisen für bestimmte Forschungsansätze verwendet wird. Seit 2004 hat der Umfang der Berichterstattung über die synthetische Biologie zugenommen mit einem Höhepunkt im Jahr 2010 bedingt durch die Vorstellung des weltweit ersten Bakteriums, dessen Erbsubstanz komplett im Labor synthetisiert worden war.

STANDARDISIERTES DATENBLATT (Beispiel)

Laufende Nr.: SB-02

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: PRINTMEDIALE ABBILDUNG DES THEMENBEREICHS SYNTHETISCHE BIOLOGIE

DATENQUELLE:

Frankfurter Allgemeine Zeitung. Unter: www.faz.net

Süddeutsche Zeitung. Unter: www.sueddeutsche.de

Die Zeit. Unter: www.zeit.de

Der Spiegel. Unter: www.spiegel.de

Zugriff (alle): August 2014, Stand: August 2014

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

mehrheitlich öffentlich

Die Recherche in den Online-Archiven der ausgewählten deutschen Zeitungen und Zeitschriften ist mit Ausnahme der Süddeutschen Zeitung (SZ) kostenlos zugänglich. Beiträge zu ausgewählten Suchbegriffen können hier tagesaktuell recherchiert werden, jedoch können die Presseartikel der Frankfurter Allgemeinen Zeitung (F.A.Z.) mehrheitlich nur kostenpflichtig abgerufen werden.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter Printartikel wurde das Stichwort „synthetische Biologie“ im Volltext ab 2001 (Beginn der IAG Gentechnologiebericht) überregional gesucht. Ausschließlich online erschienene Presseartikel, Artikel in Sonderheften sowie regionale und in anderen Medien erschienene Beiträge wurden dabei nicht berücksichtigt. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

Anzahl an Printartikeln zum Stichwort „synthetische Biologie“

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die Dichte der öffentlichen Berichterstattung zum Themenbereich im dargestellten Zeitraum in ausgewählten überregionalen Printmedien. Diese erreichen – das dokumentieren die Auflagezahlen – eine Vielzahl an Menschen in ganz Deutschland, die sich auf diesem Weg über den Themenbereich informieren können.

DRITTER GENTECHNOLOGIEBERICHT

ANALYSE EINER HOCHTECHNOLOGIE IN DEUTSCHLAND

B. Müller-Röber et al. (Hrsg.)

Interdisziplinäre Arbeitsgruppen. Forschungsberichte.

Band 32. 1. Auflage 2015

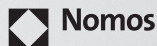
Herausgegeben von der Berlin-Brandenburgischen
Akademie der Wissenschaften.

Der dritte Gentechnologiebericht ist die Fortführung eines langjährigen, interdisziplinären Monitoring-Projektes der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. Er stellt aktuelle Entwicklungen im komplexen Feld der Gentechnologien für ein breites Publikum vor – repräsentativ und mit messbaren Daten hinterlegt – und gibt Handlungsempfehlungen.

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

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

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



Nomos

Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
Waldseestraße 3–5
76530 Baden-Baden

Telefon: 07221/2104-0
Telefax: 07221/2104-27
Email: nomos@nomos.de

Third Gene Technology Report

Analysis of a high-tech sector in Germany

Summary

1. WHAT ARE GENE TECHNOLOGIES?

Gene technology or genetic engineering is the rapidly growing methodological repertoire of modern life sciences. It is a generic term that encompasses diverse molecular biological methods used in experiments to analyse and intentionally modify the hereditary material of viruses, micro-organisms, plants, animals and humans, too. This array of methods is now enjoying widespread use. The close links between basic research, applications and technology development are the distinguishing feature of the life sciences right now. At the same time, this raises the question about the dividing line between science and pure technology development. It is only through the advancement of the most diverse technologies and new research areas, coupled with the linking up of existing biological and non-biological disciplines, that we see the emergence of what can finally be described here as progress in the context of gene technology.

There is a need for a critical evaluation and long-term monitoring of gene technology not only from an insider scientific perspective. Gene technology is a talking point outside the laboratory, too, because its potential use can have a fundamental impact on life thereby affecting all members of society. This throws up the question about the world we (want to) live in. Scientific-technical progress undeniably leads to responsibility about its possible use. This applies to the use of technology in general but also to gene technology in particular because of its close ties to fundamental social concerns and its potential far-reaching consequences. This is likewise the case because frequently the repercussions of applications are still not foreseeable today, possible consequences may extend beyond an individual's lifespan and certain practical decisions cannot be reversed. It is almost impossible to recover genetically modified plants, animals or microorganisms once they have been released into nature. Gene technology, therefore, raises the question whether man himself should or even must impose boundaries on the technical progress he has made although the non-use of the opportunities presented by gene technology may, in turn, have incalculable, even fatal consequences and non-genetic engineering methods cannot be classified as safer *per se*.

This clearly reveals the characteristic two-facedness of technical progress in gene technology and means there is an even more urgent need for an impartial, differentiated snapshot which does justice to the complex nature of this knowledge, its social positioning and public communication. It is not least these trends which justify a critical evaluation of gene technology and even make it necessary. This is the task of the Interdisciplinary Research Group (IAG) *Gene Technology Report* of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities.

2. WHO IS BEHIND THE GENE TECHNOLOGY REPORT?

The *Gene Technology Report* is a long-term activity of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (BBAW), a grouping of scientists in Germany with approximately 300 members at the present time that can look back on 300 tradition-steeped years. The Interdisciplinary Research Groups (IAGs) set up by the Academy in 1994 are unique entities in the German academic landscape. Their task is to look at topics of major scientific and social importance, to carry out research on future issues and to help shape the dialogue between science and society.¹

The goal of the IAG *Gene Technology Report* is to present its results as a source of information and as a basis for the public debate of gene technology issues, and to make the processed information available for an unbiased and open-minded discourse about gene technology in Germany amongst the interested public at large. To this end, it sees itself as a **long-term, indicator-based and interdisciplinary observatory** which meticulously processes the different gene technology applications and keeps a constant eye on their ongoing development. Thanks to the collection, structuring, processing and analysis of existing scientific data as extrapolatable indicators, it can create a solid basis and identify clear trends through its long-term observations. A critical assessment of gene technology requires more than evaluation of the current scientific situation. It is much more about providing a forum as much for questions about economic, ecological, legal and natural science aspects as for the ethical, political and social issues linked to gene technology applications.

The research group is convinced that the social questions and repercussions that crop up in the gene technology context can only be meaningfully discussed and

1 www.bbaw.de/die-akademie/aufgaben-und-ziele [07.11.2014]

positioned in the current area of tension between risks and hopes if an interdisciplinary perspective is adopted. Hence, in the IAG *Gene Technology Report* representatives of various disciplines work together under one thematic umbrella. The research group² consists of members of the Berlin-Brandenburg Academy of the Sciences and Humanities and external scientists from various disciplines:

Fellows of the Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report*

Prof. Dr. Bernd Müller-Röber* (Spokesperson of the IAG)
Department of Biochemistry and Biology, Potsdam University

Prof. Dr. Ferdinand Hucho* (Deputy Spokesperson of the IAG)
Department of Chemistry and Biochemistry, Free University of Berlin

Prof. Dr. Nediljko Budisa
Department of Chemistry, Technical University of Berlin

Prof. Dr. Boris Fehse
Centre for Oncology (Bone Marrow Transplantation Unit)
of the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf

Dr. Jürgen Hampel
Department of Sociology, Stuttgart University

Prof. Dr. Dr. Kristian Köchy
Department of Philosophy, Kassel University

Prof. Dr. Jens Reich*
Max Delbrück Centre for Molecular Medicine, Berlin

Prof. Dr. Hans-Jörg Rheinberger*
Max Planck Institute for the History of Science, Berlin

Prof. Dr. Hans-Hilger Ropers*
Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin

Prof. Dr. Jochen Taupitz
Department of Law, Mannheim University

Prof. Dr. Jörn Walter
Division of Life Sciences, Saarland University, Saarbrücken

Prof. Dr. Martin Zenke
Department of Cell Biology, Medical Faculty of RWTH
and Aachen University

*Ordinary member of the Berlin-Brandenburg Academy of the Sciences and Humanities

² Short CVs and the main research areas of the members can be viewed on the website www.genetechnologiebericht.de/gen/mitglieder-der-arbeitsgruppe [23.06.2014].

The research group regularly publishes its findings and makes them available for discussion in different formats. Firstly, the **supplements** that look at a concrete gene technology (most recent publication: Agricultural Biotechnology, 2013). They offer a comprehensive and rounded presentation of individual aspects of gene technology. Then there is the periodical publication "Gene Technology Report". It covers the full breadth of the main research areas of IAG. Given the broad spectrum of areas this report concentrates on the current developments in the individual fields and indicator extrapolation. The focus of this fresh-of-the-press "Third Gene Technology Report" is on six main areas of current research work:

- epigenetics,
- genetic testing,
- stem cell research,
- somatic gene therapy,
- synthetic biology and
- agricultural biotechnology.

All these publications contain **core statements and recommendations for action**. They highlight and draw conclusions from the discussions in the individual chapters. They reflect the consensus of the group members and are intended for decision-makers in political, scientific and business circles. The core statements and recommendations for action approved by the IAG *Gene Technology Report* for the research areas highlighted in the "Third Gene Technology Report" are presented below.

3. THIRD GENE TECHNOLOGY REPORT: CORE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS FOR ACTION

MAIN RESEARCH AREA – EPIGENETICS

Biological background and importance for gene technology and biotechnology

Epigenetics is an important future research area of the life sciences with special relevance for red (medical) and green (agricultural) biotechnology, breeding and medicine. Epigenetic mechanisms control development and inheritance processes in all higher organisms. The analysis of epigenetic mechanisms on the organismic level furnishes new conceptual elucidation of environmental influences and “non-Mendelian” aspects of inheritance. On the cellular level they offer deep insight into gene control and its malfunctioning in the case of disease. Both levels of epigenetic mechanisms have considerable practical effects on current research and application questions. In plant biology they play a role particularly in hereditary processes and genomic control. They must also be borne in mind in the production and quality control of stem cells. In genetic testing they are essential when it comes to the early detection and demarcation of modifications. The relevance of epigenetic mechanisms is also becoming increasingly apparent in research on complex and chronic disorders or the design of new forms of treatment.

Epigenetics and environmental influences

The individual design of an organism’s basic genetic constitution is influenced by environmental factors and lifestyle. In humans comparative studies clearly indicate that there are individual epigenetic differences in genomes. There is thought to be a link between individual lifestyle, environmental factors and epigenetic modifications. Up to now, sufficient comprehensive, reliable data collected in line with high quality standards have not been available that could underpin these theories. It is still not possible to make any clear statements about the importance and scale of environmental epigenetic variation at the present time. However, the data published so far are often used to link aging processes, in particular age-related disorders, the onset of chronic diseases or even personality traits to epigenetic modifications.

The techniques for the comprehensive, molecular analysis of stable epigenetic modifications, for instance DNA methylation, are well established. They permit

the direct measurement of cell-specific changes in individuals and can be used to estimate health risks and risk factors. What are needed here are well-controlled, standardised and comparative cohort studies like the ones that are to be conducted, for instance, within the framework of the "German National Cohort for research on major chronic diseases, their early detection and prevention".

Epigenome research

It is only in the last few years that the development of highly sensitive methods for the detection of epigenetic modifications has made possible the functional mapping of genetic information in the cellular context. Using state-of-the-art high-throughput sequencing methods, epigenetic modifications to individual cell types can be measured right down to the individual base. High-resolution epigenome maps offer considerable insight into the molecular control of cellular processes and the distinction between healthy and sick states. The current focus of epigenome research around the world is on blood cell disorders (leukaemia), chronic-inflammatory (Crohn's disease) and metabolic (obesity) disorders, neurodegenerative (Alzheimer's, Parkinson's) and muscular (dystrophies) degenerative disorders and autoimmune diseases (psoriasis, rheumatism), in which both genetic and environmental factors come into play.

Over the next few years epigenome research will generate major new findings for understanding these highly complex diseases. The International Human Epigenome Consortium (IHEC) is in the process of putting together a catalogue of healthy and diseased cells in the human body. These high-resolution epigenome maps are made available to the scientific community as reference data for comparative studies. *A partner in IHEC, Germany makes a substantial contribution to the establishment of the fundamentals for comparative epigenome research. It will be necessary to step up the links between this new research activity on the national and international levels and to promote its use in the diagnosis of many clinical syndromes.*

Epigenetic inheritance

There are signs that epigenetic modifications can be passed down on a limited scale over several generations. The possibility of transgenerational epigenetic

inheritance would have a sustainable impact on health research (above all in preventive health care) and biotechnology (mainly plant breeding and agriculture). Up to now, the available studies have only been of limited value even if their findings are frequently discussed. *There is an urgent need to take a closer look at transgenerational phenomena in order to be in a position to make clear, well-founded statements.*

Epigenetics and medical diagnostics

The development of new epigenetic test and treatment methods is moving increasingly centre stage of biomedical and pharmaceutical research. Epigenetic diagnostics – in particular cancer at the present time – is already an integral part of clinical-medical practice (early detection and stratification of therapeutic approaches to leukaemia and brain tumours). Furthermore, new epigenetic-therapeutic approaches (enzyme inhibition, enzyme stimulation) are being developed that can be used to treat serious diseases like cancer. *The development of new epigenetic-based approaches offers great potential for the personalised medical profiling and treatment of diseases. In future, epigenetic methods will be a component of general and preventive health care in Germany.*

Epigenetics and stem cells

Stem cells – in particular induced pluripotent stem cells (iPS cells) – will play a major role in regenerative medicine, medical diagnosis and pharmaceutical active ingredient research. Stem cell functions are closely linked to epigenetic control. The reprogramming of somatic cells into stem cells is accompanied by comprehensive epigenetic conversion processes. The precise epigenetic characterisation of pluripotent stem cells will be a key to their quality control (differentiation) and their use. Furthermore, knowledge about and control of epigenetic processes will take on greater importance with regard to harvesting high quality multifunctional stem cells. *The importance of epigenetic processes for stem cell biology and regenerative medicine must move more centre stage of research and quality control. Interdisciplinary research on epigenetics and stem cell biology should continue to receive even more support.*

Epigenetics and ethics

The discovery of epigenetic mechanisms affords modern genetics a deeper understanding of inheritance processes and the individual design of the inherited information. The handling of epigenetic data, their interpretation and the assessment of their actual content as well as the related (necessary) protection of privacy will be major topics of scientific and social discourse. This debate will also address questions about the extent to which our individual lifestyle impacts epigenetic phenomena and, by extension, our health and well-being and the question about the degree to which an individual bears epigenetic responsibility for shaping the lifestyle of future generations. *The bioscientific, bioethical, legal and social questions linked to epigenetic observations should undergo critical scientific discussion and be flanked by a timely dialogue of science and the public at large.*

MAIN RESEARCH AREA – GENETIC TESTING

Development of the research area

Since the publication of the “Second Gene Technology Report” in 2009 molecular genetic diagnostics for medical practice has taken on even more importance. As predicted back then, comparative genomic hybridisation (Array CGH analysis) is increasingly replacing the conventional light microscopy examination of chromosomes. In some countries this process has more or less been completed. Array CGH, which was added in 2013 as a recognised diagnostic method to the benefits catalogue of statutory health insurance funds, can also identify sub-microscopic changes (Copy Number Variants – CNVs) to the chromosomal structure. The comparative examination of sick and healthy individuals has already identified several hundred disease-related CNVs. They include many which do not occur exclusively but do occur far more frequently in conjunction with specific diseases and go hand in hand with a significantly higher disease risk.

Since 2009 genome research has again focussed more on monogenic diseases. Not least thanks to the use of next generation sequencing (NGS or high throughput DNA sequencing as it is also known) methods the number of identified genes whose defects are caused by monogenic diseases, had doubled by mid-2014 to

over 4,000. Based on estimates, however, mutations in two-thirds of all >20,000 human genes could lead to monogenic diseases. This would mean that scarcely more than 30 percent of all relevant disease genes have been identified.

*Opportunities offered by high-throughput
DNA sequencing for clinical-genetic diagnosis*

By means of the systematic genome sequencing of patients and their families followed by a comparison of potentially pathogenic sequence variants with the corresponding clinical results, it is, in principle, possible to identify the molecular causes of all monogenic diseases in humans. Since 2012 high-throughput DNA sequencing has gained a foothold, too, in the field of clinical-genetic diagnostics around the world. Germany has a lot of ground to make up here although important issues are at stake like the quality of patient care and future developments in the German pharmaceutical industry. In genetic diagnostics panel sequencing, i.e. the parallel high-throughput DNA sequencing of selected genes whose defects lead to a specific clinical syndrome, will probably grow in importance in the near future.

The costs of (re)sequencing an entire human genome fell in January 2014 to slightly more than US\$ 1,000. At the same time, an international consensus is emerging on the communication of incidental findings, which gives the individual concerned the option of choosing between his right to know and his right not to know. This provides an answer to two major reservations that had been voiced until recently about the introduction of Whole Genome Sequencing (WGS) as a universal diagnostic test.

The introduction of genome sequencing in genetic testing will build on conventional molecular genetic diagnostics and replace it in many areas. It constitutes an opportunity to elucidate previously unknown gene defects and opens up extensive opportunities for quality improvements in the field of genetic patient care whilst, at the same time, reducing costs. The statutory provisions in Germany, the current organisation of genetic patient care and the provisions for the remuneration of human genetics services do not sufficiently take into account the implications of the technical development in this field at the present time. For rare diseases, too, the concentration of genetic testing at a few designated university centres is a decisive precondition – in line with the model

in other European countries and in harmony with the demands of the National Alliance of Patient Groups for Rare Diseases (NAMSE). This is particularly true of high-throughput DNA sequencing diagnostics.

Prerequisites for the introduction of medical genome sequencing in Germany

Just a few months after the introduction of the new high-throughput sequencing systems, there has been a completely surprising development of overcapacity in the field of genome sequencing around the world. That's why the providers of this service have switched to offering the sequencing of human genomes at cost price. Given the growing number of new "sequencing factories", a reversal of this trend is not likely which means that gene sequencing is on the way to becoming a commercially available service. These developments seem to challenge the soundness of recommendations for the founding of a national centre for medical genome sequencing. Nonetheless, it would make sense to avoid complete dependence on international commercial companies when it comes to producing the raw sequencing data, too.

State measures to improve genetic testing and patient care in Germany should, therefore, include investment in the infrastructure for genome sequencing despite the high procurement costs and the short half-life of systems of this kind. Aside from this, there are strong arguments for the creation of designated centres for the bioinformatic analysis of genome sequences and their medical interpretation – also in terms of data protection and the need for uniform quality standards when determining indications and counselling.

The reliable identification of pathogenetically relevant sequence variants and their demarcation from functionally neutral polymorphisms is still a difficult problem which can only be solved step by step. *In this context the creation of a national database for pathogenetically relevant sequence variants and clinical findings correlated using them, takes on a key role. In this sector, too, it would make sense to not rely solely on parallel initiatives in other countries. Efforts should focus rather on imposing the mandatory storage of all potentially clinically relevant sequence data in Germany without losing sight of the goal of the global link-up of these data which is essential for the elucidation of all medically relevant variants of man and understanding of the genome function.*

Large centres for rare diseases attached to university clinics are better equipped for the quality assurance and evaluation of genetic sequence data than, for instance, individual registered human geneticists in private practice who have a large share of the relevant patient contacts in Germany. The development of new forms of cooperation between these centres and the registered human geneticists is, therefore, very important. Since they are the natural partners of the central database and possible reference centres for registered human geneticists, centres for rare diseases of this kind assume a central role. *Both in terms of infrastructure and human resources this would, however, be dependent on strengthening university centres for medical genetics, also because of the widespread shortage of adequately trained human geneticists.*

The current developments indicate fundamental shifts in the field of DNA-based diagnostics. Many arguments and the findings of ongoing international studies would seem to suggest that genome sequencing will already be introduced in the near future as a standard diagnostic procedure for the comprehensive identification of known genetic risks. This means that it will soon replace today's practice of ruling out clinical suspected diagnoses one after the other using specific molecular tests which often only come up with the right diagnosis after years or sometimes never.

MAIN RESEARCH AREA – STEM CELLS

Dynamic development

Stem cell research is a particularly dynamic field of research which draws together many scientific disciplines ranging from basic research on cell, molecular and developmental biology over materials science and tissue engineering down to clinical disciplines. What's special about stem cells is that they can divide almost infinitely and can form specialised and, depending on the stem cell type, different, clinically relevant cells. There are many types of stem cell and some of them offer great opportunities for the future treatment of diverse diseases. Basic research continues to mainly use animal cells. The direct transferability of the findings to man is not possible in every case. The following statements mainly refer to human stem cells.

Adult stem cells

The term “adult stem cells” or also “tissue-specific” or “somatic stem cells” covers stem cells which lead to tissue renewal and can only form cells of a specific development line like, for instance, blood cells. Haematopoietic stem cells are the type of stem cells that have been the best researched. The transplantation of blood stem cells has been an established and well-tested treatment method in medicine for some decades. Mesenchymal stem cells (connective tissue stem cells) are another important example of adult stem cells which are currently undergoing clinical trials for the treatment of bone and cartilage defects.

Embryonic stem cells

Embryonic stem cells (ES cells) are harvested from the inner cell mass of embryos between the fourth and fifth day after *in vitro* fertilisation, i.e. at a very early developmental stage (blastocyst stage). ES cells can form all cell types to be found in the body and are, therefore, called pluripotent. They can also be harvested from embryos produced (therapeutic cloning) through nucleus transfer (Dolly method). Nonetheless, the routine use of cells derived from ES cells is still a long way off.

Induced pluripotent stem cells

The production of induced pluripotent stem cells (iPS cells) by reprogramming already differentiated body cells is relatively new. This approach won the Nobel Prize for Medicine in 2012. Embryonic stem cell-like cells can be produced without any recourse to embryos. These iPS cells are capable of long-term self-renewal and can, in principle, differentiate into all of the body’s cell types. In this way patient- and disease-specific cells can be manufactured which are used for studies on the onset of disease, drug development and regenerative treatments.

Thanks to the widespread global use of the iPS reprogramming method, basic and translational stem cell disciplines have experienced a major leap in knowledge in recent years. Together with the use of new high-throughput techniques and the intensive use of bioinformatics, there is today a comprehensive, deep molecular understanding of the pluripotent condition.

Growing importance

The knowledge gained during the reporting period in adult and pluripotent stem cells as well as successes in stem cell-based therapy indicate that, in future, stem cell research will continue to grow in importance. Haematopoietic stem cells have been used routinely and successfully in clinics for decades and are firmly established in medical therapy. Mesenchymal stem cells are also now undergoing clinical trials and are about to break into routine use. Therapies with pluripotent cells are under development, particularly abroad but are not yet available. The use of human ES cells in medical treatment outside research is prohibited in Germany by the Stem Cell Act (StZG).

Patients pin great hopes on stem cell research for the treatment of diseases that cannot be treated at all or only insufficiently. Generally speaking, new therapies should be developed in translational medicine from bench to bedside. Before new methods can be applied to humans, they have to draw on sound scientific findings. The ill-considered handling of stem cells and the use of insufficiently characterised stem cell populations in patients are irresponsible and dangerous. Evidence-based regenerative medicine and solid clinical trials are an absolute must.

Legal situation

There is little ethical or legal controversy about the use of adult stem cells. Amongst the public at large this form of stem cell research has a positive image. The same can be said of research involving iPS cells. By contrast, the extraction of human ES cells in Germany is prohibited by the Embryo Protection Act (ESchG). However, the import of and research involving ES cell lines manufactured abroad are possible under certain circumstances and subject to certain restrictions under the Stem Cell Act (StZG).

iPS cells cannot replace ES cells as these two types of cell differ. As it is still not clear which type of stem cell is most suited for which application, parallel research into the different types of stem cell is essential. The use of human ES cells is only permitted in Germany in exceptional cases and then only for research purposes. Strict legislation has, so far, prevented their therapeutic use in Germany. Once clinical trials like the ones already conducted abroad lead to successful therapies, the German legislator will face the question as to whether it can block patients'

access to them in Germany. The other restrictions in the Stem Cell Act must also undergo critical evaluation. This applies, for instance, to the key date regulation or the ban on using stem cells extracted from PID embryos.

Research funding

In stem cell research there are still numerous questions with regard to basic scientific principles, the answering of which is a precondition for the broad, effective and safe clinical use of stem cells. What are needed here are multidisciplinary efforts. *Because of their major medical potential the various areas of stem cell research should be given substantial support.*

MAIN RESEARCH AREA – SOMATIC GENE THERAPY

Technology development and use

Following some individual setbacks at the end of the 1990s research on somatic (based on body cells) gene therapy has been well established for a few years now. Even today, somatic gene therapy – like every medical measure – must undergo a careful risk-benefit analysis.

Pre-clinical research continues to focus mainly on the development of more efficient, safer methods and vectors (gene shuttles) for gene transfer. Although there are numerous gene transfer vectors and methods, there is no one vector which meets all the criteria of an “ideal vector”. Instead the individual vectors are suitable to varying degrees for defined applications; this means that for many gene therapy strategies, an optimum vector can be defined and manufactured. Numerous German scientists are working in the extremely wide field of the development of clinically relevant gene transfer strategies and methods.

Clinical gene therapy has likewise developed in recent years at a comparatively breakneck pace, largely unbeknown to the public at large. Progress has been made in the treatment of monogenic hereditary diseases (immune diseases, haemophilia, blindness, metabolic diseases) for which there are often no or only very risky treatment options. Impressive progress has also been made in the more important, in terms of scale, gene therapies for cancer diseases. This applies

both to approaches for the direct elimination of malignant cells and to immune therapy with genetically modified lymphocytes (protective cells of the immune system). In all areas there are international, often multicentric phase II and III clinical trials which analyse the efficiency of gene therapy. This is often already done in what are known as blind studies, i.e. in a direct unbiased comparison with existing treatment options. One clear indication of the clinical successes of gene therapy is the (re)appearance of pharmaceutical companies in this area.

Research in Germany

Overall, Germany has been able by and large to maintain its leading role in the field of gene therapy research. The promotion of several collaborative projects by national sponsors like DFG (German Research Foundation) and BMBF (German Federal Ministry of Education and Research) has been a decisive contributory factor. Particularly in the case of vector development, the links between basic and applied research in many institutes and the excellent network of scientists and clinics within Germany have really paid off. The promotion of collaborative structures should, therefore, definitely be continued. Scientists in Germany are also active in international consortia and in the safety analysis of international studies, and continue to make important contributions, for example, to vector development and safety research.

However, when it comes to conducting its own clinical trials, Germany has rather ground to a halt in recent years. Although stakeholders in Germany have made significant contributions to basic and translational research during this period too, not least within the framework of large research alliances, there is scarcely any carry-over to clinical trials. It is, therefore, likely that Germany will lose its third place in terms of the number of approved gene therapy studies (behind the USA and Great Britain) in the near future. The reasons for this are the limited funds from public sponsors for studies of this kind and the low level of support from industry in Germany. The complex regulations are another reason for the slow translation of what was, up to now, competitive gene therapy research into clinical trials. They make the conduct of academic clinical trials extremely complicated for university hospitals. What's more, the increasing economic pressure on university medicine scarcely leaves any scope for experimental therapy approaches. Taken together, these negative factors seem to be multiplying and turning into a significant obstacle to the implementation of innovations of academic gene therapy research in Germany.

Enhancement applications and germ line therapy

Non-therapeutic intervention in the human genome (genetic enhancement) is currently under discussion, above all in conjunction with gene doping. The lower the therapeutic urgency of a measure, the more importance is attached to the related risks. The difficult demarcation in individual cases between therapy and enhancement or doping in the context of gene therapy methods, needs to be the subject of greater ethical reflection.

Germ line therapy is prohibited pursuant to Section 5(1) of the Embryo Protection Act. The legislator based its ban on the irreversible consequences that are expected during the experimental phase. In fact, based on the current knowledge available it cannot be guaranteed that modifications to the genome can be made without any side effects.

MAIN RESEARCH AREA – AGRICULTURAL BIOTECHNOLOGY

Technology development and application

The steady increase in the cultivation of genetically modified (transgenic) varieties around the world is mainly due to four types of crop-soya, maize, cotton and rape - and to the traits - pest resistance and herbicide tolerance. The share of plants with what are known as stacked traits, i.e. more than one trait mediated through a genetic engineering intervention, has increased markedly in recent years. This development is contrary to what is happening in Germany where there is no longer any commercial cultivation of transgenic plants.

From the international angle, the research area of agricultural biotechnology is continuing to develop in an extremely dynamic manner and researchers are currently working on second and third generation genetically modified plants. These are plants with novel traits that go beyond the "classical" traits of first generation transgenic plants – pest resistance and herbicide tolerance. For instance, crops have been developed using established genetic engineering methods which demonstrate improved tolerance against environmental stress, for example drought.

This work is flanked by a comprehensive stocktaking of cellular biological and physiological processes (e.g. transcriptome, proteome and metabolome research) and the complete sequencing of a growing number of plant genomes. In comparative analyses with strong bioinformatics support, gene variants (alleles) are increasingly being associated with defined biological functions. To a growing degree and at different international locations, new techniques for the analysis of plant growth (e.g. bioimage informatics) are being developed and used. This will lead to greater understanding of the importance of genes and alleles for growth and biomass accumulation which, in turn, benefits plant breeding. Thanks to major support from BMBF, too, Germany is involved in this field in the establishment of phenotyping platforms.

Furthermore, there are now many different new methods which make possible genetic modifications to plants in a more targeted and more controllable manner than ever before. They include, for instance, the specific switching off of individual genes or specific gene modification using enzymes which can recognise and cut defined DNA sequences. Using new molecular biological methods (TALENs, CRISPR-Cas, chimeroplasts) the hereditary information can also be modified in such a way that no transgenic plants are created. This leads to a blurring of the boundaries between classical breeding where chemical or physical (e.g. radiation) methods are used to modify hereditary information and modern breeding methods.

Cisgenic plants are another example. Genetic engineering methods are used in their production but recourse is made solely to genetic material from the same species (or from crossable close relatives) which means that no natural species boundaries are crossed.

The contributions of gene technology to modern plant breeding thus extend far beyond the production of transgenic plants. Genetic engineering methods have also made a major contribution to expanding knowledge on individual genes and their importance for the phenotype and to establishing SMART breeding technology (precision breeding), where genetic information is used for breeding without any genetic modifications to the plants.

Just like the methods used, the breeding goals have also become more differentiated: they include drought tolerance and salt tolerance as much as insect and pathogen resistance, improved nutrient utilisation, higher yield and quality

improvements in conjunction with the provision of raw materials, drugs (plant-made pharmaceuticals) and second generation biofuels.

These and other future-oriented applications of agricultural biotechnology, like improved nutrient composition and utilisation efficiency or the optimisation of crops for cultivation in developing and newly developed countries, should be publicly funded and further developed in Germany.

Research in Germany

In the field of plant research, Germany is one of the leading countries and is visible and competitive on the international stage, too. However, this only applies to research under laboratory conditions. Field trials are scarcely possible any longer in Germany and are therefore, as a rule, conducted abroad. This is the consequence of excessive regulation, liability risks and the widespread destruction of plants in field trials. With all due respect for critical stances on agricultural biotechnology, their intentional destruction is neither a legitimate form of protest nor acceptable in a state based on the rule of law. The fact that application-driven research takes place almost exclusively abroad puts German scientists and companies at a major disadvantage.

The threatening decoupling of German research from international research programmes on agricultural biotechnology on the level of applied research must be prevented just as much as the further exodus of commercial research and young scientists abroad, which will result in the permanent loss of scientific expertise. Scientific and HR know-how in the field of agricultural biotechnology must be safeguarded as the driver of future innovations in the long term in Germany. It must also be ensured that sufficiently trained staff is available in future, too for the risk assessment of genetically modified plants which are imported from other regions in the world into the EU and Germany. Field trials are absolutely essential for this and for ecological safety research, a field in which Germany is one of the leading countries.

Cultivation

Given the widespread public reservations and the organised social pressure in Europe, food manufacturers and the food retail trade scarcely sell any products at the present time which indicate that genetically modified plants were used in their production. The breakthrough of agricultural biotechnology in the food sector certainly also depends on the further development of products in the field of green gene technology and product demands.

In Germany genetically modified varieties will not account for any significant proportion of cultivation over the next few years, in contrast to many other countries around the world. At the same time, gene technology is actually being used in the food sector in Germany too, as food additives from genetically modified micro-organisms or feed from genetically modified plants.

Future importance

The wide range of methods and applications available today and the scientific successes chalked up during the reporting period indicate that the importance of gene technology and molecular analytical methods for plant breeding will continue to increase markedly over the next few years. However, right now it is not clear how this development will impact commercial cultivation in Germany. Many of the new breeding methods are seen as less problematic and more readily accepted alternatives to “classical” gene engineering and the transgenic plants produced using them. They are linked to the hope that they could change the negative attitude of Europeans towards agricultural biotechnology. It remains to be seen whether the new goals and pathways will, in fact, lead to greater acceptance amongst consumers.

Risk assessment

Abstract objections about the safety of agricultural biotechnology cannot be advanced as the main argument against the use of transformation techniques in plants. After more than a decade of their use there is no evidence that approved transgenic plants have particularly negative health consequences. Public reports adopting a different stance did not stand up to scientific scrutiny. Possible

ecological effects and potential health risks are to be examined, as has been the case up to now, within the framework of the approval of genetically modified plants in each individual case³. In this context it must be ruled out that their cultivation leads to a worsening of the ecological problems encountered in conventional agriculture today.

The comprehensive, scientific review of the potential risks by the European Food Safety Authority (EFSA) has proven its worth and no concrete criticisms of shortcomings can be levied at the scientific quality of the expertise. The precautionary principle, which is valid in the EU, should not be misused in order to limit the use of genetically modified plants without any concrete scientific indications of a threat to nature or man. When the political decision-making process adopts other criteria, then this should be made transparent.

MAIN RESEARCH AREA – SYNTHETIC BIOLOGY

Specialist localisation

The generic term “synthetic biology” currently describes a large number of heterogeneous research projects and research approaches, the common objective of which is to develop, reproduce or modify biological or artificial systems on a biological basis. This technical design is to be undertaken with varying degrees of complexity – from individual molecules down to complete biosystems.

There is no consensus either amongst the scientists involved at the present time about the definition of synthetic biology, about its demarcations and reference to related disciplines, and more particularly, to gene technology but also to system biology, nanobiotechnology, bio-inspired materials science or interdisciplinary “converging technologies”.

Overall, the characteristic features of this discipline are the use of engineering construction principles and a corresponding “way of thinking” (engineering biology). The goal of the research is, therefore, not only to improve understanding of biological processes or review (system-)biological models through reproduction

³ The legal provisions concerning agricultural biotechnology in Germany and in an international comparison are extensively addressed in the publication *Agricultural Biotechnology of the IAG Gene Technology Report* (Müller-Röber et al., 2013). Health and ecological risks are also discussed there

but also to develop novel biotechnical applications. Synthetic biology advances concepts of modularity, standardisation and automation of biotechnical manufacturing processes with a view to the national plannability of production goals. In parallel to the concept of systematic planning, the model of solution-oriented trial and error (the tinkering approach) is also put forward, however, as an innovative strategy.

Current status of research

The dominant research areas at the present time are the genome-based engineering of (minimal) cells, protocell research, the engineering of metabolic pathways and the DNA-based manufacture of technical objects (DNA device design). Depending on the understanding of construction, a top-down or bottom-up approach is adopted.

Top-down approaches seek to simplify existing complex biological systems. Important strategies in this field are the reduction of genome size, the development of *in vitro* platforms and *in vivo* channelling methods (channelling of specific functions or processes) and the orthogonalisation of biochemical systems (production of systems which specifically deviate from biological criteria). The shaping of minimal cells and genomes is, by far, the most advanced. Nonetheless, even this field can only be used to a limited degree, given its current development stage, to address theoretical questions about the minimum preconditions for cellular life.

Bottom-up approaches, in contrast, produce synthetic systems from individual biological components by means of gradual increasing complexity. Protocell research, the most prominent example, mainly perpetuates the tradition of earlier work on self-organising chemical systems.

Research is indeed still very far away from "creating life in the laboratory", something which is frequently stated in the media in conjunction with synthetic biology, despite the significant technical progress that has, nonetheless, been made in recent years in individual research areas. In this context the highly complex nature of biological systems calls for the consistent further development of

models and methods in order to be able to plan and produce biological systems in future for biotechnological applications in a functional and robust manner.

Chemical-synthetic approaches and the concept of the “genetic firewall”

Chemically oriented approaches in synthetic biology seek to reshape biological systems by means of non-natural (non-canonical) molecules or molecule segments. The long-term goal is the production of living cells with hereditary chemical modifications to the DNA and protein level. The first promising research projects on artificial evolution in bacteria have shown that targeted modifications to the genetic code are possible. Artificial cells with an extended encoding capacity or with a completely synthetic DNA code are envisageable in future. In this research approach, targeted alternative or novel substances can be introduced into cells – modern organic chemistry offers almost boundless structural design opportunities in this respect. Furthermore, orthogonal systems of this kind would be genetically isolated from natural systems because of the universality of DNA encoding. This incompatibility would halt the transfer of genetic material between synthetic and natural organisms and increase the biological safety of genetically modified cells as a “genetic firewall”. On the other hand, modified systems of this kind would also be subject to ecological and evolutionary conditions on their release into the environment and be exposed to competition, for instance, when used for environmental purposes. As technically modified orthogonal systems of this kind would also be reproductive, variable and modifiable under selection conditions, reservations would be formulated about non-recallability in this case.

4. GENE TECHNOLOGIES IN LONG-TERM MONITORING

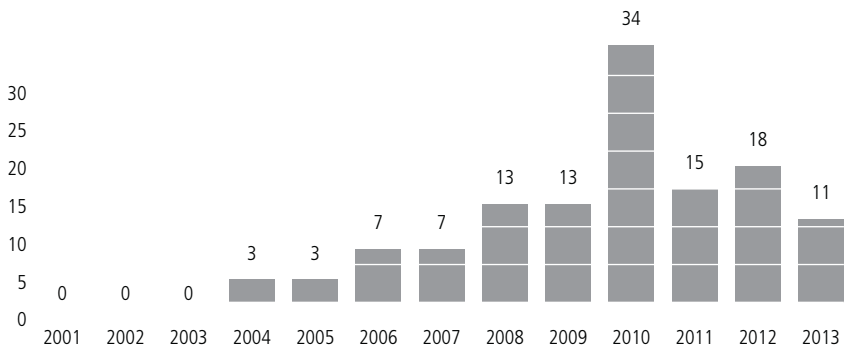
The specific task of the “Gene Technology Report” and the supplements is to shed light on the complex field of gene technology in Germany. It is less about recording in-house data on gene technology and far more about processing the available data from the angle of the social sciences. IAG’s main tool is **problem area and indicator analysis**. It is used to breakdown in a structured manner the research areas and applications of gene technology which are difficult to grasp because of their complexity and to make statements about the importance of gene technology as a whole in Germany.

The **problem areas** are issues in the context of gene technology which are the subject of heated public debate and have a widespread impact. For the selected methods it’s about drawing out the discussion points for the individual research areas which are currently being addressed publicly. The problem areas are linked to the four guide dimensions which offer an orientation framework similar to a system of co-ordinates and permit an overarching, holistic view of developments within the respective research areas. Science, industry, social issues and ethics are the guide dimensions. The localisation of problem areas within the guide dimensions reveals the cross references and interfaces amongst them and the degree of intensity with which different problem areas are articulated. The next step involves operationalising the related problem areas in order to obtain measurable, comparable statements on the respective research area. This is done by specifying adequate **indicators** for the problem areas (cf. Häder, 2010:52). In this context indicators are “statistical measures which depict a quantitative view of situations that are of relevance for society and social policy” (Schäfers, 2001:133). Furthermore, they describe a “directly observable situation which can be linked to the non-directly observable situation using correspondence rules” (Kromrey, 2002:170). For IAG this means that indicators are assigned to the respective problem areas. This makes it possible to describe the problem areas. Ideally the result is a large number of robust indicators which elucidate the problem area quantitatively from several sides and which can be carried forward over the years and thus depict long-term developments. The decision about specific indicators is taken on the basis of reliability, comparability and condition (ibid; cf. also Hucho et al., 2005:19f).

The numerical data on which the indicators are based are mostly taken from public domain databases which are also available to the public at large for their

information searches. As primary use is made of externally collected and processed data, no influence can be exerted on their categorisation, recording mode or periodicity. In terms of methodology this constitutes a constraint which must be stated and evaluated for the individual indicators. This is done using standardised **datasheets, figures and tables** as demonstrated by the following example of an indicator from the research area of synthetic biology (abbreviation: SB). Initially the problem area classification, the information on data collection and the robustness of an indicator are presented in a standardised form in a data-sheet. The available data are presented in a graph thereby providing an overview of current trends. This is how the indicators are presented for all six IAG research areas in the Third "Gene Technology Report".

Fig. (Example):
Number of print articles with the search term "synthetic biology"



Synthetic biology crops up far less frequently in public reporting in Germany than other main research areas in the Gene Technology Report. No print articles were identified with this term prior to 2004 in the archives of the selected media. This confirms the "novel nature" of the term which has only been used since the turn of the millennium in scientific circles for specific research approaches. Since 2004 the scale of reporting on synthetic biology has increased with a peak in 2010 caused by the presentation of the bacterium whose genome had been completely synthesised in the laboratory for the first time in the world.

STANDARDISED DATASHEET (example)

Number SB-02
Problem area Public perception

INDICATOR: PRINT MEDIA DEPICTION OF THE MAIN RESEARCH AREA SYNTHETIC BIOLOGY

DATA SOURCE:

FRANKFURTER ALLGEMEINE ZEITUNG. Under: www.faz.net
SÜDDEUTSCHE ZEITUNG. Under: www.sueddeutsche.de
DIE ZEIT. Under: www.zeit.de
DER SPIEGEL. Under: www.spiegel.de
Access (all): August 2014, Status: August 2014

AVAILABILITY OF DATA:

Mostly public

Searches in the online archives of selected German newspapers and journals are free-of-charge with the exception of the SÜDDEUTSCHE ZEITUNG (SZ). Contributions on selected search terms can be researched here on a daily basis. However, the press articles of the FRANKFURTER ALLGEMEINE ZEITUNG (F.A.Z.) are mostly only available subject to a fee.

DEMARCATIION OF CALCULATION PARAMETERS:

The search term “synthetische Biologie” (synthetic biology) was used in full text from 2001 (start of the IAG *Gene Technology Report*) for the search for relevant print articles. Press articles, articles in supplements, regional contributions and contributions in other media that are only published online were not taken into account. There was no further qualitative filter of search results.

CLASSIFICATION OF DEPICTION:

Number of print articles with the search term “synthetic biology”

CALCULATION FREQUENCY:

Annual

ROBUSTNESS:

The indicator documents the density of public reporting on the main research area in the period covered in selected national print media. They reach – as documented by the circulation numbers – many people throughout Germany who can obtain information in this way about the main research area.

PUBLIKATIONEN PUBLICATIONS

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2013): **Grüne Gentechnologie.**

Aktuelle wissenschaftliche, wirtschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Dornburg. 3. Neubearb. u. erg. Aufl.

Köchy, K./Hümpel, A. (Hrsg.) (2012): **Synthetische Biologie.**

Entwicklung einer neuer Ingenieurbiologie? Dornburg.

Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.) (2011): **Gentherapie in Deutschland.**

Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. 2. akt. u. erw. Aufl. Dornburg.

Müller-Röber, B. et al. (2009): **Zweiter Gentechnologiebericht.**

Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Dornburg.

Schmidtke, J. et al. (Hrsg.)(2007): **Gendiagnostik in Deutschland.**

Status quo und Problemerkundung. Supplement zum Gentechnologiebericht. Limburg.

Wobus, A. M. et al. (2006): **Stammzellforschung und Zelltherapie.**

Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. München.

Hucho, F. et al. (2005): **Gentechnologiebericht.**

Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. München.

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.

LITERATUR REFERENCES

Häder, M. (2010): Empirische Sozialforschung. Eine Einführung. 2., rev. Aufl. Wiesbaden: 52.

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

Kromrey, H. (2002): Strategien der Operationalisierung und Indikatorenauswahl. In: ders.: Empirische Sozialforschung. 11. Aufl. Stuttgart: 175 ff.

Schäfers, B. (Hrsg.) (2001): Grundbegriffe der Soziologie. Opladen.

