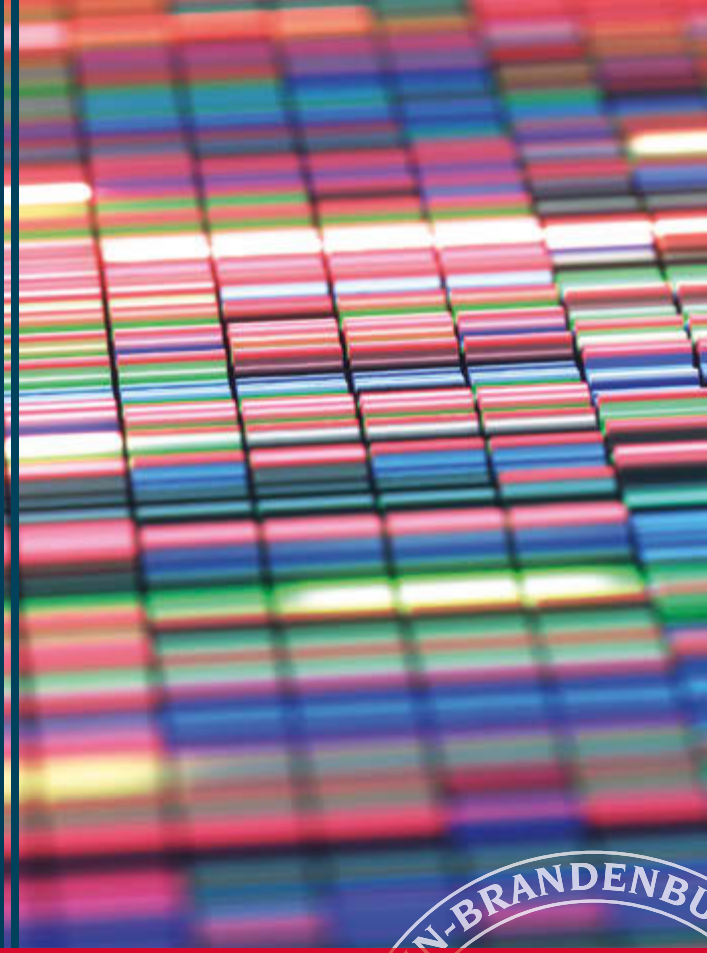
Kurzfassung des vierten Gentechnologieberichts der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*

Summary of the "Fourth Gene Technology Report" of the Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report*



VIERTER GENTECHNOLOGIEBERICHT

Bilanzierung einer Hochtechnologie

FOURTH GENE TECHNOLOGY REPORT

Review of a High-tech Sector

BERLIN-BRANDENBURGISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
BERLIN-BRANDENBURG ACADEMY OF SCIENCES AND HUMANITIES

berlin-brandenburgische
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

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

VIERTER GENTECHNOLOGIEBERICHT
Bilanzierung einer Hochtechnologie

FOURTH GENE TECHNOLOGY REPORT
Review of a High-tech sector

Kurzfassung
Summary

VIERTER GENTECHNOLOGIEBERICHT
BILANZIERUNG EINER HOCHTECHNOLOGIE

FOURTH GENE TECHNOLOGY REPORT
REVIEW OF A HIGH-TECH SECTOR

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:
Lilian Marx-Stölting, marx-stoelting@bbaw.de
Hannah Schickl, schickl@bbaw.de

Übersetzung Translation: Sharpe Translations, Berlin
Grafik Layout: angenehme gestaltung/Thorsten Probst
Druck Print: Conrad, Berlin

© Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, 2018
Jägerstraße 22–23, 10117 Berlin, www.bbaw.de, info@gentechnologiebericht.de

Die Publikation erscheint mit Unterstützung des Regierenden Bürgermeisters von Berlin. Senatskanzlei – Wissenschaft 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: 978-3-939818-81-6

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung ... 7

Gentechnologien im gesellschaftlichen Diskurs ... 7

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* ... 8

Der vierte Gentechnologiebericht ... 9

2. Kurzfassung der Handlungsempfehlungen der IAG *Gentechnologiebericht* ... 13

Forschungsförderung ... 13

Rechtlicher Rahmen ... 15

Ethische Fragen und Einbeziehung der Öffentlichkeit ... 16

3. Handlungsempfehlungen zu den Themenfeldern der IAG *Gentechnologiebericht* ... 17

Handlungsempfehlungen zur Stammzellforschung ... 17

Handlungsempfehlungen zur Epigenetik ... 23

Handlungsempfehlungen zur Gendiagnostik ... 27

Handlungsempfehlungen zur somatischen Gentherapie ... 31

Handlungsempfehlungen zur grünen Gentechnologie ... 34

Handlungsempfehlungen zur synthetischen Biologie ... 39

Stellenwert interdisziplinärer Forschung ... 42

CONTENTS

1. Introduction 47
Gene technologies in societal discourse 47
The Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report* 48
The Fourth Gene Technology Report 49

2. Summary of the Recommendations for Action of the IAG *Gene Technology Report* 53
Research funding 53
Legal framework 55
Ethical questions and involvement of the public at large 56

3. Recommendations for action in the research areas of the IAG *Gene Technology Report* 57
Recommendations for action on stem cell research 57
Recommendations for action on epigenetics 62
Recommendations for action on genetic testing 66
Recommendations for action on somatic gene therapy 69
Recommendations for action on agricultural biotechnology 72
Recommendations for action on synthetic biology 77
Importance of interdisciplinary research 80

Publikationen der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*
Publications of the Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report* 82

Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*
Members of the Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report* 86

1. Einleitung

Gentechnologien im gesellschaftlichen Diskurs

Die Gentechnologien gehören nach wie vor zu den umstrittensten Anwendungen der modernen Biotechnologie. Sie lassen sich in ganz unterschiedliche Anwendungsbereiche untergliedern. Zur sogenannten „roten" Gentechnologie gehören medizinische Anwendungen für den Menschen. Als „grüne" Gentechnologie bezeichnet man alle Anwendungen im landwirtschaftlichen Bereich, während die industrielle Nutzung als „weiße" Gentechnologie bezeichnet wird. Doch nicht alle Anwendungen lassen sich eindeutig nur einem dieser Bereiche zuordnen. Manche neue Forschungsbereiche, wie etwa die Epigenetik, oder auch neuere Technologien wie zum Beispiel die Genomchirurgie (auch als Genome-Editing bezeichnet)[1] sprengen die Grenzen der farblichen Zuordnung und sind für alle Anwendungen der Gentechnologie relevant.

Aktuell befinden wir uns an einem Zeitpunkt, an dem verschiedene Bereiche der Gentechnologien durch die neuen Methoden der Genomchirurgie (CRISPR/Cas) einen großen Schub und eine immense Beschleunigung erfahren. Die biologischen Grundlagen und technischen Möglichkeiten des Genome-Editings werden derzeit ebenso wie die damit aufgeworfenen ethischen und rechtlichen Fragen weltweit diskutiert. Wie mit den neuen Techniken umgegangen werden soll, ist umstritten. Darf etwa im medizinischen Bereich mittels Genomchirurgie an menschlichen Embryonen geforscht werden, um später einmal Embryonen von Erbkrankheiten heilen zu können anstatt sie zum Beispiel nach einer Präimplantationsdiagnostik zu verwerfen oder nach einer Pränataldiagnostik abzutreiben? Und dürfen beziehungsweise sollten diese Genomveränderungen dann gleich in der Keimbahn vorgenommen werden, sodass sie sich auch auf die Nachkommen des modifizierten Embryos weitervererben? Dem aktuellen Urteil des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) ging außerdem eine heftige Debatte voraus, ob gentechnisch veränderte Lebensmittel unter bestimmten Bedingungen ohne Kennzeichnung in den Verkehr gebracht werden dürften, weil der gentechnische Eingriff nur sehr klein ist und sich die neuen Techniken im Nachhinein nicht mehr von natürlichen Mutationen unterscheiden lassen. Im Juli 2018 entschied das Gericht schließlich, dass auch Verfahren des Genome-Editings als Gentechnik zu regulieren seien, was entsprechend kontrovers diskutiert wird. Solche und andere Fragen können dabei nur

1 Seit den 1980ern gibt es bereits verschiedene Methoden des Genome-Editings. Das neue CRISPR/Cas-System verspricht, im Vergleich zu den vorherigen Methoden besonders schnell, präzise und günstig zu sein.

in einem breit angelegten und auch international geführten gesellschaftlichen Diskurs beantwortet werden. Es geht dabei nicht nur darum, zu diskutieren, was technisch machbar ist, sondern auch, was gesellschaftlich gewünscht ist. Es ist davon auszugehen, dass die kommenden Jahre ganz neue Herausforderungen an die Diskussion über naturwissenschaftliche, ethische und rechtliche Aspekte der Gentechnik stellen werden.

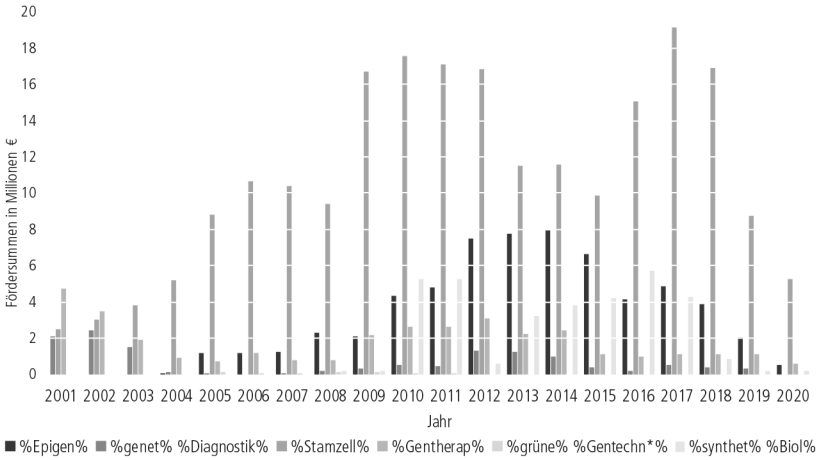
Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*

Diesen Herausforderungen stellt sich die interdisziplinäre Arbeitsgruppe (IAG) *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) bereits seit knapp 20 Jahren. Im Jahr 2001 nahm sie ihre Tätigkeit auf; seit 2007 wird sie als Langzeitaufgabe der BBAW fortgeführt. Sie sieht sich als ein Observatorium, das Status und wissenschaftlichen Fortschritt der Gentechnologie beobachtet (Hucho et al., 2005). Im Ansatz interdisziplinär, ergebnisoffen und unabhängig von Partikularinteressen ist es das erklärte Anliegen der IAG *Gentechnologiebericht*, einen unvoreingenommenen und objektiven öffentlichen Diskurs um die Gentechnologien in Deutschland zu fördern. Zu diesem Zweck dienen allgemein verständliche Publikationen mit qualitativen Einschätzungen zum Sachstand und der Diskussion ethischer, rechtlicher und gesellschaftlicher Implikationen sowie zahlreiche öffentliche Veranstaltungen.

Für ihre Arbeit entwickelte die IAG die Problemfeld- und Indikatorenanalyse als ein Alleinstellungsmerkmal. Indikatoren werden als Werkzeuge gesehen, komplexe abstrakte Sachverhalte zumindest semiquantitativ zu erfassen. So lässt sich zum Beispiel die „Bedeutung" eines bestimmten Bereichs der Gentechnik durch die Publikations- und Patentfrequenz oder durch den Umfang öffentlicher Fördermittel belegen. Die Anzahl öffentlicher Veranstaltungen oder von Online-Suchanfragen sind zum Beispiel Indikatoren für das Interesse der Öffentlichkeit an einem bestimmten Thema. Zahlen dieser Art ermöglichen zeitliche oder auch nationale und internationale Vergleiche. Zahlenmaterial hierzu wird dabei nicht von der Arbeitsgruppe erhoben, sondern es wird bewusst auf öffentlich zugängliche Quellen einschließlich des Internets zurückgegriffen, die von der Geschäftsstelle zusammengetragen und ausgewertet werden. Die Indikatoren leuchten dabei sogenannte (von der Geschäftsstelle erhobene) Problemfelder aus – Themenbereiche, die im Kontext der Gentechnologien öffentlich diskutiert wurden und werden. So wurde zum Beispiel versucht, den als Problemfeld

identifizierten Forschungsstandort Deutschland in Bezug auf einen bestimmten Themenbereich unter anderem über die Anzahl der internationalen Fachartikel und die Förderung durch den Bund sowie die EU abzubilden.

Abbildung 1: Indikator Fördersummen durch den Bund (2001–2020)



Die Suche wurde mit den in der Abbildung angegebenen Suchbegriffen durchgeführt. Das %-Zeichen diente dabei bedingt durch die Suchmaschine als Platzhalter. Die Daten ab 2018 sind unvollständig.

▶ Quelle: Marx-Stölting et al. (2018): Ausgewählte Indikatoren zu den unterschiedlich en Gentechnologien. In: Hucho, F. et al.: Vierter Gentechnologiebericht. Nomos, Baden-Baden. Quelle der dort präsentierten Daten: Förderkatalog des Bundes, siehe unter: http://foerderportal.bund.de/foekat/ [20.08.2018].

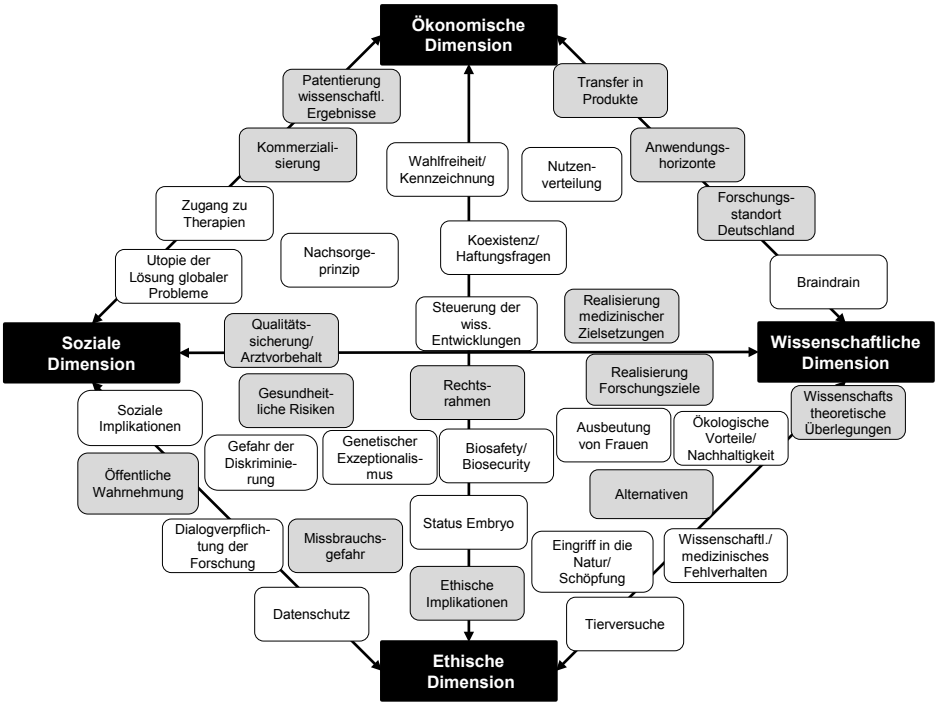
Der vierte Gentechnologiebericht

Neben Themenbänden zu bestimmten Themenbereichen wie zum Beispiel der Stammzellforschung ist der Gentechnologiebericht ein etabliertes Publikationsformat der IAG. Nach dem ersten (2005), zweiten (2009) und dritten Gentechnologiebericht (2015) zieht der aktuelle vierte Gentechnologiebericht (2018) Bilanz über die fast zwei Jahrzehnte umfassende Arbeit der IAG. Während die ersten drei Berichte indikatorenbasiert Themenschwerpunkte der Gentechnik, ihren aktuellen Stand in Forschung und Anwendung wie auch ihre ökonomische Nutzung analysierten, reflektiert der vierte Bericht über das langjährige Monitoring der Gentechnologien und liefert gleichzeitig einen Blick auf die Zukunft: Welche Erwartungen standen am Beginn, welche wurden in den

vergangenen knapp zwei Dekaden erfüllt, welche nicht? Wie haben sich ethische Argumente zum Umgang mit Genen auch des Menschen entwickelt? Hinkt die rechtliche Regulierung den rasant fortschreitenden Entwicklungen dabei notwendig hinterher? Und was kommt im Do-it-yourself-Zeitalter an der Schwelle zum gentechnischen Enhancement in Zukunft noch auf uns zu? Dabei werden die neuen Entwicklungen wie auch ihre ethische Bewertung und rechtliche Einbettung hinterfragt. Daneben sind erstmals alle seit 2001 identifizierten Problemfelder zu den sechs Kernthemen der IAG (Epigenetik, Gendiagnostik, Stammzellforschung, somatische Gentherapie, grüne Gentechnologie, synthetische Biologie) in einer themenübergreifenden Zusammenschau dargestellt (siehe Abb. 2). Die gesammelten Problemfelder werden zudem veranschaulicht durch acht Indikatoren, die erstmalig zu allen sechs Kernthemen in ihrer Entwicklung seit der Gründung der IAG vergleichend nebeneinandergestellt sind. Die sozialwissenschaftlich motivierte Methodik der IAG wird schließlich auch auf das Monitoringprojekt selbst reflektiert: Wie, von wem und in welchem Themen- und Problemkontext wurde die IAG und ihre Arbeit im öffentlichen Diskurs wahrgenommen? Wurde die adressierte Zielgruppe erreicht?

Im Mittelpunkt des vierten Berichts stehen demnach übergreifende Fragen, die sich anhand bestimmter ausgewählter Themenbereiche exemplifizieren lassen. Der Bilanzierungsbericht der IAG ermöglicht mit namhaften Autoren und Autorinnen eine Gesamtschau des Gebietes, indem er rückblickend nach der Geschichte der Gentechnologie im Berichtszeitraum von 2001–2018 wie auch nach der Arbeit der IAG fragt sowie nach den laufenden und vergangenen Debatten und möglichen zukünftigen Entwicklungen. Die fünf Kapitel sind unterteilt durch „Spotlights", in denen Weggefährten und –gefährtinnen der IAG wiederum kritisch Bezug nehmen auf die jeweiligen Kapitel oder resümierend über die Arbeit der IAG reflektieren. Der vierte Gentechnologiebericht ist allerdings nicht nur eine Bilanzierung, sondern auch ein Observatorium, um auszuleuchten, wie eine Bearbeitung der oben genannten Fragen zu den Gentechnologien zukünftig ebenso kritisch wie multidimensional erfolgen kann.

Abbildung 2: Problemfelder zur Gentechnologie



Helle Blasen sind Problemfelder, die insbesondere für ein oder zwei Themen relevant sind, graue Problemfelder betreffen mindestens drei oder mehr Themen.

▶ Quelle: Marx-Stölting, L./ Koenninger, S. (2018): Problemfelder der Gentechnologien gestern und heute. In: Hucho, F.: Vierter Gentechnologiebericht. Nomos, Baden-Baden.

Allen Publikationen der IAG *Gentechnologiebericht* sind Handlungsempfehlungen vorangestellt, die sich an Entscheidungsträger/-innen in Politik, Wissenschaft und Wirtschaft richten. Sie bilden basierend auf dem jeweiligen Buch einen Konsens der IAG-Mitglieder ab über die aktuell als zentral angesehenen Entwicklungen und den darauf bezogenen, identifizierten Handlungsbedarf für die behandelten Themenbereiche. Die von der IAG verabschiedeten Handlungsempfehlungen des vierten Gentechnologieberichts werden nachfolgend zunächst in einer kurzen und im Anschluss in einer langen Fassung zu allen sechs Themenbereichen der IAG vorgestellt.

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht:*
Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Kristian Köchy, Bernd Müller-Röber, Jens Reich, Jochen Taupitz, Jörn Walter, Martin Zenke[1]

2. Kurzfassung der Handlungsempfehlungen der IAG *Gentechnologiebericht*[2]

Die IAG *Gentechnologiebericht* empfiehlt, gentechnologische Verfahren, Forschungen, Anwendungen und gesellschaftliche Wahrnehmungen auch weiterhin sowohl interdisziplinär als auch international zu reflektieren und wo nötig, konkrete Handlungsempfehlungen zu entwickeln. Im Folgenden sind zu den Themenfeldern Stammzellforschung, Gentherapie, Gendiagnostik, Epigenetik, grüne Gentechnologie und synthetische Biologie konkrete Handlungsempfehlungen aus Sicht der Mitglieder der IAG wiedergegeben.

Forschungsförderung

Um das Potenzial aktueller Forschung zur Lösung medizinischer und gesellschaftlicher Herausforderungen entfalten zu können, empfiehlt die IAG *Gentechnologiebericht*, gezielte öffentliche wie auch private Fördermaßnahmen aufzulegen. Exzellente Grundlagenforschung und kliniknahe Forschung sollten dabei langfristig gefördert werden.

- Neue Techniken: Im Zusammenhang mit der Stammzellforschung sollte insbesondere die Forschung an Organoiden als Krankheitsmodelle und biotechnologische Testsysteme („organs-on-chips") zur individuellen Medikamententestung wie auch zum Screening nach neuen Medikamenten gefördert werden.

- Auch die neuen Techniken des Genome-Editings sollten konsequent und langfristig in ihren unterschiedlichen Forschungs- und Anwendungsbereichen

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

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

erforscht werden. Für eine fachkompetente Beurteilung und Abwägung der Chancen und Risiken möglicher Anwendungen des Genome-Editings müssen insbesondere auch Sicherheits- und Risikoaspekte gründlich untersucht werden.

- Langfristige Ziele: Die IAG empfiehlt eine breite Förderung der technologischen Möglichkeiten für eine zunehmend personalisierte Medizin, zum Beispiel durch die Nutzung der neuesten Hochdurchsatzdiagnostik-Plattformen für die diagnostische Forschung und deren praktische klinische Anwendung.

- Fachkräfte: Insbesondere im Bereich der grünen Gentechnologie muss das wissenschaftliche und personelle Know-how als Motor zukünftiger Innovationen langfristig in Deutschland gesichert werden. Im Bereich der Gendiagnostik muss außerdem für eine breite Ausbildung von interdisziplinär geschultem Fachpersonal für die praktische Auswertung und Interpretation genetischer Sequenzdaten Sorge getragen werden.

- Vernetzung: Die Vernetzung von Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen sowie Klinikern und Klinikerinnen ist eine wichtige Voraussetzung vor allem für die Gentherapieforschung. Die Förderung vernetzter Strukturen sollte daher unbedingt fortgesetzt werden. Vor dem Hintergrund einer zunehmend globalen Forschung sollte sich Deutschland auch an weltweiten Initiativen beteiligen, um an der Entwicklung international gültiger wissenschaftlicher, rechtlicher und ethischer Regelungen und Standards mitzuarbeiten.

- Translation in die Klinik: Angesichts der Stagnation in der Durchführung klinischer Gentherapiestudien in Deutschland empfiehlt die IAG die Implementierung strukturierter Programme zur Förderung der klinischen Translation innovativer zell- und gentherapeutischer Ansätze.

- Daten: Die Schaffung umfangreicher, international vernetzter Datenbanken für die Interpretation krankheitsrelevanter Sequenzvarianten ist zu fördern. Hierzu notwendige Daten- und Sicherheitsstrukturen sollten im öffentlich geförderten Raum entstehen und nicht dem privaten Markt überlassen werden. Für die klinische Nutzung personenbezogener Genomdaten muss dabei ein rechtssicherer und darüber hinaus ethisch vertretbarer Rahmen geschaffen werden, zu dem auch das Recht sowohl auf Wissen als auch auf Nichtwissen gehört.

- Finanzierungsmodelle: Insbesondere im Bereich der Epigenetik sollte die Entwicklung von Wirkstoffen und neuer Therapieansätze intensiv zum Beispiel auch durch „private-public partnerships" mit Pharma- und Biotechfirmen unterstützt werden. Neue Anwendungen der grünen Gentechnologie wie etwa optimierte Kulturpflanzen für den Anbau in Entwicklungs- und Schwellenländern sollten dagegen vor allem öffentlich gefördert werden, um auch Forschungsziele jenseits von industrieller Gewinnmaximierung zu adressieren.

- Biosicherheit: Der verantwortungsvolle und sorgfältige Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen zum Beispiel im Bereich der synthetischen Biologie ist eine Grundvoraussetzung für die gentechnologische Forschung.

Rechtlicher Rahmen

Im Bereich der Gentechnologien sind die rechtlichen Rahmenbedingungen daraufhin zu prüfen, ob sie umfassend, konsistent und zeitgemäß sind.

- Das Embryonenschutzgesetz bedarf dabei einer Novellierung, um einerseits zu enge Grenzen der Forschung zu lockern, andererseits aber auch Lücken z. B. in Bezug auf Keimbahntherapien zu schließen und bestehende Inkonsistenzen zum Stammzellgesetz zu vermeiden.

- Wegen des Grundrechts auf Leben und körperliche Unversehrtheit von Patienten und Patientinnen sollten neue stammzellbasierte Therapien diesen nicht ohne hinreichende Begründung vorenthalten werden, wenn sie etwa im Ausland entwickelt wurden.

- Die aus dem Stammzellgesetz resultierenden Beschränkungen der Forschungsfreiheit sind ethisch umstritten und verfassungsrechtlich nicht gerechtfertigt. Die Wirkung der dort festgelegten Stichtagsregelung ist begrenzt. Die IAG empfiehlt eine Aufhebung des Stichtags oder zumindest die Einführung eines gleitenden Stichtags oder eine Einzelfallprüfung. Die Einfuhr und Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) sollte auch zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken zulässig sein.

- Zugleich ist ein Monitoring der international und national angebotenen ungeprüften Stammzelltherapien durch die Aufsichts- und Zulassungsbehörden in Deutschland dringend erforderlich, um die Aufklärung und Sicherheit von Patienten und Patientinnen zu garantieren.

Ethische Fragen und Einbeziehung der Öffentlichkeit

- Die naturwissenschaftliche Forschung zu Gentechnologien muss begleitet sein durch eine interdisziplinäre Forschung zu sozialen, ethischen und rechtlichen Aspekten. Diese sollte daher gezielt und stärker gefördert werden.

- Daneben ist ein möglichst frühzeitiger transparenter und objektiver Diskurs zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit von zentraler Bedeutung für die weitere Entwicklung der Gentechnologien.

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht:*
Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Kristian Köchy, Bernd Müller-Röber, Jens Reich, Jochen Taupitz, Jörn Walter, Martin Zenke[3]

3. Handlungsempfehlungen zu den Themenfeldern der IAG *Gentechnologiebericht*

Die Gentechnologien bergen auch 18 Jahre nach der Gründung der IAG *Gentechnologiebericht* eine große gesellschaftliche Sprengkraft bedingt durch eine hohe wissenschaftliche Dynamik, die immer stärker von der Grundlagenforschung in die Anwendung dringt. Neue Methoden zum Beispiel des Genome-Editings beschleunigen zudem die Entwicklung und beeinflussen dabei alle gentechnischen Forschungs- und Anwendungsbereiche. Die IAG hat die unterschiedlichen Gentechnologien mit ihren jeweiligen Anwendungsbereichen getrennt in den Blick genommen. Beobachtet wurden insbesondere die Stammzellforschung, Epigenetik, Gendiagnostik, somatische Gentherapie, grüne Gentechnologie und synthetische Biologie. Nach knapp 20 Jahren Laufzeit der IAG werden im Folgenden die aktuell als zentral angesehenen Entwicklungen und darauf bezogene Handlungsempfehlungen für die behandelten Themenbereiche zusammengefasst.[4]

3.1 HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN ZUR STAMMZELLFORSCHUNG

Bedeutung der Stammzellforschung

Die Stammzellforschung ist bereits seit einigen Jahren ein besonders dynamisches und zukunftsträchtiges Forschungsgebiet mit maßgeblichem Einfluss auf die biomedizinische Grundlagenforschung, Medizin und Medikamentenentwicklung. Das Besondere an Stammzellen ist, dass sie sich erstens fast unbegrenzt teilen und vermehren sowie zweitens spezialisierte und je nach Stammzelltyp unterschiedliche Zellen bilden können. Mit diesen einzigartigen Eigenschaften unterscheiden sich

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

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

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

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

Genome-Editing von Stammzellen

Genome-Editing bezeichnet Verfahren, bei denen einzelne DNA-Abschnitte, aber auch größere Genbereiche aus dem Genom gezielt herausgeschnitten oder durch andere DNA-Abschnitte ersetzt werden. In einem mehrstufigen Verfahren können Stammzellen in Zellkultur zuerst mithilfe von Genome-Editing-Verfahren modifiziert, dann vermehrt und in einem nächsten Schritt in den gewünschten Zelltyp differenziert werden. Genome-Editing wird unter anderem für die Herstellung von Krankheitsmodellen für die Medikamentenentwicklung genutzt. Auch ist die Rückführung von gentechnisch modifizierten Stammzellen in den Körper im Rahmen somatischer Gentherapien grundsätzlich möglich.

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

Organoide und Stammzellen für Krankheitsmodellierung und Medikamentenentwicklung

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

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

Therapeutische Anwendungen humaner pluripotenter Stammzellen

Die klinische Anwendung von aus humanen pluripotenten Stammzellen gewonnenen Zellen im Rahmen regenerativer Therapien steht seit Beginn im Fokus des wissenschaftlichen Interesses und ist erklärtes Ziel der Forschung an diesen Zellen. Erste, bisher im Ausland durchgeführte klinische Studien haben inzwischen gezeigt, dass aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Zellen zur Behandlung einiger bislang nicht heilbarer Erkrankungen eingesetzt werden können. Derzeit werden die meisten klinischen Studien unter Verwendung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen durchgeführt. Eine über klinische Studien hinausgehende Anwendung von (im Inland) aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen für therapeutische Zwecke ist in Deutschland jedoch verboten, da das Stammzellgesetz eine Nutzung importierter hES-Zellen nur für Forschungszwecke erlaubt.

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

Ungeprüfte Stammzelltherapien

Ungeprüfte Stammzelltherapien sind stammzellbasierte Therapien, die nicht im Rahmen klinischer Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit geprüft wurden und deren Wirkstoffe daher keine behördliche Zulassung haben. Sie werden zunehmend von Patienten und Patientinnen nachgefragt und über das Internet international kommerziell angeboten. Die sich aus ungeprüften Stammzelltherapieangeboten ergebende Problematik wird in zunehmendem Maße international und national von Stammzellforschern und -forscherinnen wahrgenommen und diskutiert.

Generell sollte die Entwicklung neuer Therapien in der translationalen Medizin von „bench to bedside" (vom Labor in die Klinik) erfolgen. Bevor neue Methoden am Menschen angewendet werden, müssen sie auf wissenschaftlich fundierten Erkenntnissen beruhen. Ein leichtfertiger Umgang mit Stammzellen und die Applikation von ungenügend charakterisierten Stammzellpopulationen in Patienten und Patientinnen sind unverantwortlich und gefährlich. Hier sind eine

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

Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen

Die Forschung an hES-Zellen wird in Deutschland aufgrund der Herkunft der Zellen als ethisch problematisch angesehen und die Gewinnung von hES-Zellen ist in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz verboten. Die Forschung an im Ausland generierten und nach Deutschland importierten hES-Zell-Linien ist zwar seit dem 01.01.2002 nach dem Stammzellgesetz (StZG) zulässig, aber nur in begründeten Ausnahmefällen und unter strengen Voraussetzungen und außerdem nur für Forschungszwecke. So verbietet zum Beispiel die sogenannte Stichtagsregelung den Import und die Verwendung aktuell international verwendeter neuerer Stammzelllinien, die nach dem 01.05.2007 gewonnen wurden (wie z. B. sog. „naiver" hES-Zellen für die Forschung oder sog. „clinical-grade" hES-Zell-Linien für die klinische Anwendung). Die bereits einmal erfolgte Verschiebung des Stichtags lässt diese Regelung als inkonsequent, kontingent und intransparent erscheinen. Zudem hat sich die in Deutschland gängige Annahme, dass die Forschung mit hiPS-Zellen eine Alternative zur Forschung mit hES-Zellen darstelle, in der Praxis nicht bestätigt. hES-Zellen sind zum einen nach wie vor oft noch alleiniger Forschungsgegenstand, zum anderen werden hiPS-Zellen und hES-Zellen häufig gemeinsam untersucht.

Die Forschung mit hES-Zellen ist in absehbarer Zeit nicht durch die Forschung an hiPS-Zellen zu ersetzen. Es handelt sich vielmehr um sich ergänzende Forschungsbereiche, deren parallele Entwicklung weiterhin unverzichtbar bleibt. Hierzu ist allerdings die Möglichkeit des Zugriffs auf hES-Zell-Linien auf dem

derzeitigen Stand der Forschung für deutsche Stammzellforscher und -forscherinnen notwendig. Die aus dem StZG resultierenden Beschränkungen der Forschungsfreiheit bezogen auf die Forschung mit hES-Zellen sind zudem ethisch umstritten und verfassungsrechtlich nicht gerechtfertigt. Aus diesen Gründen empfiehlt die IAG eine Aufhebung des durch das StZG festgelegten Stichtags oder zumindest die Einführung eines gleitenden Stichtags oder eine Einzelfallprüfung. Aus denselben Gründen sollten auch die Einfuhr und die Verwendung von hES-Zellen nicht nur zu Forschungszwecken, sondern auch zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Zwecken zulässig sein.

Patentierung von auf humanen embryonalen Stammzellen basierenden Verfahren

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

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

3.2 HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN ZUR EPIGENETIK

Allgemeine Bedeutung der Epigenetik

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

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

Epigenetik und individuelle Anpassung

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

Epigenetische Studien zur Abschätzung des Einflusses von Umweltfaktoren auf unsere Gene sind von grundlegender wissenschaftlicher und gesellschaftlicher Bedeutung. Solche Vergleichsstudien sind eine wichtige Basis für eine valide Abschätzung gesundheitlicher Risiken und Risikofaktoren und sollten auf gut kontrollierten und standardisierten Proben aufbauen. Die „Nationale Kohorte zur Erforschung von Volkskrankheiten, ihrer Früherkennung und Prävention" bietet hierzu den passenden Rahmen. Die Erkenntnisse dieser Studien sollten durch einen interdisziplinären Dialog über die Risiken und die individuelle Verantwortung für die Gesundheit ergänzt werden.

Epigenetische Vererbung

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

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

Epigenetische Diagnostik, Therapie- und Interventionsansätze

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

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

Epigenomforschung

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

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

Epigenetik und Stammzellen

Epigenetische Prozesse spielen eine fundamentale Rolle für die Stammzellbiologie. Dies gilt sowohl für die Ausbildung eines nachhaltigen funktionalen Gedächtnisses von Körperstammzellen als auch für die Ausbildung von Pluripotenz in hES-Zellen.

Von zentraler Bedeutung sind epigenetische Umbauvorgänge für die Reprogrammierung somatischer Zellen zu hiPS-Zellen. Jüngste Befunde zeigen, dass epigenetisches Monitoring genutzt werden kann, um die Qualität von Stammzellen und deren Differenzierungspotenzial zu beurteilen.

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

Epigenetik und Ethik

Die Epigenetik eröffnet ein neues Feld der Eigenverantwortlichkeit für die Lebensgestaltung und der Auswirkung und Vererbung von genregulatorischen Prozessen. Der ethisch vertretbare Umgang mit epigenetischem Wissen sowie das Recht auf Nichtwissen und auf informationelle Selbstbestimmung (z. B. über mögliche Erkrankungsrisiken), aber auch die Generierung, Interpretation, Weitergabe und Aufbewahrung epigenetischer Daten, werden wesentliche Themen des wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Diskurses über ethisch-rechtliche Fragestellungen sein müssen. Daneben wird es auch um die Frage gehen, inwieweit wir für die eigene Gesundheit und die Gesundheit nachfolgender Generationen mitverantwortlich sind. Diese könnte schnell in eine moralische Verpflichtung umschlagen, womöglich bevor aussagekräftige Daten vorliegen.

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

3.3 HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN ZUR GENDIAGNOSTIK

Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung für die Gendiagnostik

Durch die Einführung robuster Methoden zur Hochdurchsatzsequenzierung (HDS) haben sich vollkommen neue Perspektiven für die klinische Diagnostik eröffnet. Die Kenntnis des Genoms eines einzelnen Menschen in seinen funktionellen Details wird neue Möglichkeiten für die Diagnosestellung und Behandlung erschließen. Im Sinne einer personalisierten Medizin wird es zunehmend möglich sein, genomische Varianten mit bestimmten Krankheitsrisiken zu verbinden und so konkrete Aussagen über individuelle Risiken zu treffen. Mit einer präzisen molekularen Diagnose können Patientinnen und Patienten einer stratifizierten Therapie zugeführt werden. Die Anzahl der Gene, in denen Varianten bestimmten Krankheiten zugeordnet werden können, ist in den vergangenen Jahren auf über 5.000 gestiegen. Mit immer größerer Sequenzierungsleistung steigt gleichzeitig die Zahl jener Genvarianten an, für die keine direkte krankheitsrelevante Zuordnung erfolgen kann, was zum Beispiel die individualisierte Auswertung ganzer Genome erheblich erschwert. Im Bereich der humangenetischen Diagnostik ersetzt die HDS in Deutschland seit 2017 zunehmend konventionelle Methoden der Einzelgen- und Panelsequenzierung (Untersuchung von ganzen Gensets). Die Bestimmungen zur Anerkennung humangenetischer Leistungen durch die Krankenkassen bleiben dabei allerdings noch deutlich hinter den Möglichkeiten der technischen Entwicklung im HDS-Bereich zurück.

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

Stand der Genomsequenzierung in Deutschland

HDS-Daten werden in der klinischen Forschung zunehmend für eine differenzierte Krebsdiagnostik und für die Erforschung komplexer Erkrankungen genutzt. In der breiteren klinischen Praxis ist die Nutzung von Genomdaten jedoch noch nicht angekommen. Dies liegt an einer Reihe von hindernden Faktoren. So sind

die Kosten für die Ermittlung einer individuellen Genomsequenz mit einer hohen Genauigkeit für die medizinische Diagnostik immer noch relativ hoch (ca. 800–1000 US$ für eine Genomsequenzierung, die zudem privat zu tragen sind). Zudem existiert keine standortübergreifende einheitliche Dateninfrastruktur, die eine rechtlich abgesicherte, nachhaltige und sichere Lagerung im klinischen Alltag erlauben würde.

Im Bereich der diagnostischen Bewertung bereiten die unerwartet hohe Komplexität und die Variantenfülle individueller Genome außerdem eine Reihe von Problemen. Es ist (noch) zu arbeits- und kostenintensiv (und mit den Standardsequenzierungsverfahren auch kaum zu leisten), alle Varianten zu erfassen, um gesundheitsrelevante Veränderungen klar und eindeutig zuordnen zu können. Ausnahmen sind monogen verursachte Erkrankungen mit klar definiertem Erbgang einzelner genetischer Varianten. Für eine umfassende Diagnostik polygen mitbedingter Krankheiten muss eine Bandbreite von HDS-Technologien eingesetzt werden, damit man auch strukturell relevante Varianten präzise erfassen kann. Für eine klare Zuordnung bedarf es zudem umfangreicher und genauer Referenzdatenbanken. Um einigen dieser Probleme zu begegnen, wurde kürzlich unter anderem eine Genom-Allianz nahezu aller europäischen Länder (leider ohne Beteiligung von Frankreich und Deutschland) mit dem Ziel gegründet, umfassende Referenzdaten koordiniert zu sammeln und gemeinschaftlich zu nutzen. Schließlich bedarf es vereinfachender Methoden und Kommunikationsplattformen, um entscheidungsrelevante diagnostische Informationen dem behandelnden Spezialisten zu übermitteln. Für die klinische Nutzung genomischer HDS-Daten muss zudem ein rechtssicherer und darüber hinaus ethisch vertretbarer Rahmen geschaffen werden, zu dem auch das Recht sowohl auf Wissen als auch auf Nichtwissen gehört. Dies betrifft vor allem den Umgang mit bei der Diagnostik unbeabsichtigt anfallenden Nebenbefunden („incidental findings"), deren Bewertung und Kommunikation zu regeln sind. Die Diskussionen über den Anwendungsrahmen genomischer Daten werden zur Zeit weltweit geführt und Empfehlungen, Standards und praktische Vorschläge durch Initiativen wie die Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH) ausgearbeitet.

Die gegenwärtigen HDS-Technologien ermöglichen einen tiefen, aber nicht alle Aspekte umfassenden Einblick in die Komplexität der genomischen Struktur eines Individuums. Von relativ klar definierten Fällen abgesehen, ist die sichere Beurteilung der meisten genetischen Varianten immer noch ein ungelöstes Problem. Die Bewertung gesamt-genomischer Daten muss diesen

Unsicherheitsrahmen mit einbeziehen. Deutschland sollte sich an weltweiten Initiativen und Allianzen beteiligen, um an der Entwicklung international gültiger wissenschaftlicher, rechtlicher und ethischer Regelungen und Standards mitzuarbeiten. Auf der Grundlage umfassender, international vernetzter Datenbanken müssen dabei einheitliche und verlässliche Methoden der Interpretation komplexer genetischer Daten als eine Grundvoraussetzung für ihre praktische klinische Nutzung geschaffen werden. Hierzu notwendige Daten und Sicherheitsstrukturen sollten im öffentlich geförderten Raum entstehen und nicht dem privaten Markt überlassen werden.

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

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

Die Entwicklung HDS-basierter medizinischer Diagnostik schreitet mit großen Schritten stetig voran. Um mit dieser Entwicklung Schritt halten und eine breite klinische Nutzung ermöglichen zu können, muss die dazu benötigte Infrastruktur

in Form bioinformatisch-medizinischer Analysezentren geschaffen werden. Es muss außerdem für eine breite Ausbildung von interdisziplinär geschultem Fachpersonal Sorge getragen werden. Der medizinische und gesetzliche Rahmen sollte so gestaltet werden, dass sowohl der medizinische Nutzen als auch der Schutz personenbezogener Genomdaten gewährleistet bleiben. Der Schaffung umfangreicher, auch den Belangen genetisch definierter Subpopulationen Rechnung tragender Datenbanken für die Interpretation krankheitsrelevanter Sequenzvarianten kommt dabei eine Schlüsselrolle zu. Die begleitende Analyse von Chancen und Risiken genetischer Vielfalt und deren Bedeutung für gentechnische Eingriffe (Genomchirurgie) sollten Gegenstand der gendiagnostischen Forschung sein.

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

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

3.4 HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN ZUR SOMATISCHEN GENTHERAPIE

Technologieentwicklung und -anwendung

Nach einzelnen Rückschlägen Ende der 1990er Jahre hat sich die Forschung zur somatischen (auf Körperzellen bezogenen) Gentherapie seit einigen Jahren konsolidiert. Als bahnbrechende Ereignisse der letzten Jahre sind die Erfolge in der Krebsimmuntherapie mit sogenannten CAR-T-Zellen und die Entwicklung effizienter Techniken der Genomchirurgie (CRISPR/Cas9) zu nennen. Auch wenn inzwischen mehrere klinische Anwendungen der somatischen Gentherapie lizenziert wurden, ist diese weiterhin als experimentelles Therapieverfahren anzusehen, welches vor allem im Rahmen klinischer Studien entwickelt wird.

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

Auch die klinische Gentherapie hat sich in den letzten Jahren, weitgehend unbemerkt von der Öffentlichkeit, vergleichsweise rasant entwickelt. Fortschritte wurden bei der Behandlung monogen verursachter Erbkrankheiten (Immunerkrankungen, Hämophilie, Blindheit, Stoffwechselerkrankungen) erzielt, für die oft keine oder nur sehr riskante Therapiealternativen existieren. Auch bei der dem Umfang nach bedeutsameren Gentherapie von Krebserkrankungen wurden bemerkenswerte Erfolge erreicht. Dies betrifft sowohl Ansätze zur direkten Eliminierung maligner (bösartiger) Zellen als auch zur Immuntherapie mit genetisch modifizierten Lymphozyten (Schutzzellen des Immunsystems), wo auch erste Zulassungen von Genarzneimitteln zu verzeichnen waren. Auf allen Gebieten laufen internationale, oft multizentrische klinische Studien der Phasen II und III, welche die Effizienz der Gentherapie analysieren. Erfolgreiche Effizienzstudien (insbesondere der Phase III) stellen die Voraussetzung für die klinische Zulassung

neuer Therapien dar. Als ein deutliches Zeichen für die klinischen Erfolge der Gentherapie kann auch der (Wieder-)Einstieg großer Pharmafirmen in das Feld ab 2010 angesehen werden.

Forschung in Deutschland

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

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

Klinische Studien in Deutschland

Hinsichtlich der Durchführung eigener klinischer Studien kam es in den letzten Jahren in Deutschland dagegen zu einem weitgehenden Stillstand. Obwohl Akteure in Deutschland auch in dieser Zeit, nicht zuletzt im Rahmen großer Forschungsverbünde, signifikante Beiträge zur Grundlagen- und translationalen Forschung geleistet haben, gelingt kaum die Umsetzung in klinische Studien. Aktuell finden die weitaus meisten Gentherapiestudien in den USA, China und Großbritannien statt. Auch im kumulativen Ranking der seit 1990 zugelassenen und durchgeführten Gentherapiestudien wird Deutschland seinen dritten Platz (hinter den USA und Großbritannien) voraussichtlich noch im Jahr 2018 verlieren.

Grund hierfür sind sowohl die limitierten Mittel öffentlicher Geldgeber für solche Studien als auch die geringe Unterstützung vonseiten der Industrie in Deutschland. Eine weitere Ursache für die schleppende Translation der bisher

noch konkurrenzfähigen Gentherapieforschung in klinische Studien ist in den komplexen deutschen Regularien zu sehen. Diese führen dazu, dass sich die Durchführung akademischer klinischer Studien für die Universitätsklinika extrem aufwendig gestaltet, während zugleich die zunehmende Ökonomisierung der Hochschulmedizin kaum noch Raum für die Realisierung experimenteller Therapieansätze lässt. Zusammengenommen scheinen sich diese Negativfaktoren in zunehmendem Maße zu addieren und zu einem signifikanten Hemmnis für die Umsetzung der Innovationen der akademischen Gentherapieforschung in Deutschland zu werden, wie sich dies zuletzt auch beim Genome-Editing manifestiert hat. Die IAG empfiehlt daher die Implementierung strukturierter Programme zur Förderung der klinischen Translation innovativer zell- und gentherapeutischer Ansätze.

Enhancement-Anwendungen und Keimbahntherapie

Nicht therapeutische Eingriffe in das menschliche Genom (sog. genetisches Enhancement) sind derzeit vor allem im Zusammenhang mit Gendoping Gegenstand der Diskussion. Je geringer die therapeutische Dringlichkeit einer Maßnahme ist, desto stärker fallen die damit verbundenen Risiken ins Gewicht.

Die im Einzelfall schwierige Abgrenzung von Therapie und Enhancement beziehungsweise Doping im Kontext gentherapeutischer Verfahren verlangt eine Intensivierung der ethischen Reflexion.

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

In der Tat ist bei gegenwärtigem Erkenntnisstand nicht sichergestellt, dass Modifikationen des Genoms ohne unerwünschte Nebenwirkungen möglich sind. Aufgrund aktueller Entwicklungen, zum Beispiel im Bereich induzierter pluripotenter Stammzellen und deren Differenzierbarkeit in Keimbahnzellen, ist allerdings davon auszugehen, dass das Verbot der Keimbahntherapie technisch bereits umgehbar wäre. Auch dies unterstreicht die bereits oben angesprochene Notwendigkeit der Novellierung des Embryonenschutzgesetzes.

3.5 HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN ZUR GRÜNEN GENTECHNOLOGIE

Technologieentwicklung und -anwendung

Der weltweite und stetig zunehmende Anbau gentechnisch veränderter (transgener) Sorten konzentriert sich weiterhin überwiegend auf die vier Nutzpflanzenarten Soja, Mais, Baumwolle und Raps, sowie auf die Merkmale Schädlingsresistenz und Herbizidtoleranz. Der Anteil von Pflanzen mit sogenannten „stacked traits", also solchen mit mehr als einem durch einen gentechnischen Eingriff vermittelten Merkmal, hat dabei in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Diese globale Entwicklung steht im Gegensatz zur Situation in Deutschland. Hier findet inzwischen kein kommerzieller Anbau transgener Pflanzen mehr statt (siehe unten: Forschung in Deutschland). International gesehen entwickelt sich das Forschungsgebiet der grünen Gentechnologie unverändert äußerst dynamisch weiter. Bezogen auf die grundlagenorientierte Forschung ohne Freilandexperimente gilt dies auch in Deutschland. Wenn deutsche Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen Freilandversuche mit transgenen Pflanzen durchführen wollen, tun sie dies derzeit im Ausland.

Forscher und Forscherinnen arbeiten gegenwärtig an gentechnisch veränderten Pflanzen der zweiten und dritten Generation; dabei handelt es sich um Pflanzen mit neuartigen Eigenschaften, die über die „klassischen" Eigenschaften transgener Pflanzen der ersten Generation (Schädlingsresistenzen und Herbizidtoleranzen) hinausgehen. Die Züchtungsziele haben sich – auch aufgrund zunehmenden Wissens über biologische Prozesse und deren zugrunde liegende genetische Grundlagen – ausdifferenziert: Trocken- und Salztoleranz gehören ebenso dazu wie Resistenzen gegen Insekten und Krankheitserreger, verbesserte Nährstoffnutzung, Ertragssteigerung sowie Qualitätsverbesserungen für die Bereitstellung von Rohstoffen, Medikamenten (sog. „plant made pharmaceuticals") sowie Biotreibstoffen der zweiten Generation.

Solche und andere zukunftsorientierte Anwendungen der grünen Gentechnologie wie eine verbesserte Nährstoffzusammensetzung und -nutzungseffizienz oder die Optimierung von Kulturpflanzen für den Anbau in Entwicklungs- und Schwellenländern sollten in Deutschland weiter entwickelt und auch öffentlich gefördert werden. Eine öffentliche Förderung gewährleistet hierbei, dass auch Forschungsziele formuliert und adressiert werden, die nicht von industrieller Gewinnmaximierung dominiert sind.

Genomsequenzierung von Pflanzen

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

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

Genome-Editing an Pflanzen

Inzwischen gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher neuer Methoden, die es erlauben, genetische Veränderungen an Pflanzen gezielter und besser kontrollierbar durchzuführen als bisher. Dazu gehören etwa die zielgenaue Ausschaltung einzelner Gene oder die gezielte Genommodifikation mithilfe von Enzymen,

die definierte DNA-Sequenzen erkennen und schneiden können. Mittels neuer molekularbiologischer Verfahren (TALENs, CRISPR/Cas9, Chimeraplasten) kann die Erbinformation auch so modifiziert werden, dass dabei keine transgenen – also artfremde Gene enthaltenden – Pflanzen entstehen. Darüber hinaus ist es inzwischen möglich, die pflanzliche Erbinformation gezielt zu verändern, ohne dass diese zuvor mittels einer Nuklease geschnitten werden muss; dies geschieht mithilfe eines technologisch weiterentwickelten Cas9-Proteins, das eine enzymatische Veränderung einzelner DNA-Basen bewirkt. Die dabei erzielten Veränderungen der DNA gleichen denen, die durch klassische chemische Mutagenese etwa mittels der Chemikalie EMS (Ethylmethansulfonat) erreicht werden können. Während jedoch die traditionelle EMS-Mutagenese vollkommen unkontrolliert die Erbinformation verändert, was zu unerwünschten und sogar zu risikobehafteten Veränderungen führen kann, sind Veränderungen mittels der neuartigen Cas9-Varianten sehr viel spezifischer. Mit der Verfügbarkeit dieser neuen Genome-Editing-Verfahren verwischen die Grenzen zwischen klassischer Züchtung, bei der chemische oder physikalische (z. B. Strahlung) Methoden zur Veränderung der Erbinformation eingesetzt werden, und modernen Züchtungsverfahren. Ein weiteres Beispiel sind sogenannte cisgene Pflanzen, die zwar mit gentechnischen Methoden hergestellt werden, für deren Herstellung jedoch ausschließlich auf arteigenes genetisches Material (bzw. das von kreuzbaren nahen Verwandten) zurückgegriffen wird, sodass keine natürlichen Artgrenzen überschritten werden. Die Beiträge der Gentechnologie zur modernen Pflanzenzüchtung reichen somit weit über die Herstellung transgener Pflanzen hinaus. Gentechnische Verfahren haben auch wesentlich dazu beigetragen, das Wissen über einzelne Gene und ihre Bedeutung für den Phänotyp zu erweitern und die SMART-Breeding-Technologie (Präzisionszüchtung) zu etablieren, bei der genetische Informationen für die Züchtung genutzt werden, ohne gentechnische Veränderungen an den Pflanzen vorzunehmen.

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

Forschung in Deutschland

Auf dem Gebiet der Pflanzenforschung ist Deutschland eines der führenden Länder und ist auch international sichtbar und konkurrenzfähig. Allerdings gilt dies nur für die Forschung unter Laborbedingungen. Freilandversuche sind in Deutschland inzwischen kaum noch möglich und werden daher in der Regel im Ausland durchgeführt. Hierzu tragen die Überregulierung, die Haftungsrisiken und die verbreitete absichtliche Zerstörung von Pflanzen in Freilandversuchen bei. Bei allem Respekt vor kritischen Haltungen zur grünen Gentechnologie ist die mutwillige Zerstörung von Freilandversuchen weder ein legitimes Mittel des Protestes noch rechtsstaatlich tolerierbar. Dass anwendungsbezogene Forschung fast ausschließlich im Ausland stattfindet, ist ein großer Nachteil für deutsche Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen und Firmen. Die drohende Abkoppelung der deutschen Forschung von internationalen Forschungsprogrammen zur grünen Gentechnologie auf der Ebene der Anwendungsforschung gilt es ebenso zu verhindern wie die weitere Abwanderung der gewerblichen Forschung und der Nachwuchswissenschaftler und -wissenschaftlerinnen ins Ausland, welche den dauerhaften Verlust wissenschaftlicher Expertise bedeutet.

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

Anbau

In Europa bieten Lebensmittelhersteller und Lebensmittelhandel aufgrund der verbreiteten öffentlichen Vorbehalte gegen genveränderte Nahrungsmittel und wegen des organisierten gesellschaftlichen Drucks gegenwärtig fast keine Lebensmittel an, bei denen der Einsatz von gentechnisch veränderten Pflanzen ausgewiesen ist. Die Durchsetzung der Gentechnologie 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 Gentechnologie im Lebensmittelbereich sehr wohl auch in Deutschland Anwendung, zum Beispiel in Form von Lebensmittelzusatzstoffen aus gentechnisch veränderten Mikroorganismen oder als Futtermittel aus gentechnisch veränderten Pflanzen. Hierbei beschränkt sich die Vermarktung an Endverbraucher in Deutschland ganz bewusst auf Produkte, die nicht der Kennzeichnungspflicht unterliegen.

Zukünftige Bedeutung

Die Vielfalt der heute verfügbaren Methoden und Anwendungen sowie die in den letzten Jahren erzielten wissenschaftlichen Erfolge deuten darauf hin, dass die Bedeutung der Gentechnologie und molekularer Analyseverfahren für die Pflanzenzüchtung auch in den kommenden Jahren weiter erheblich zunehmen wird. Wie sich diese Entwicklung auf den kommerziellen Anbau in Deutschland auswirken wird, ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt unklar.

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

Risikoabschätzung

Abstrakte Einwände gegen die Sicherheit der grünen Gentechnologie können nicht als zentrales Argument gegen den Einsatz von Transformationstechniken bei Pflanzen herangezogen werden. Nach über zwei Jahrzehnten ihrer Nutzung existiert kein wissenschaftlicher Beleg dafür, dass zugelassene transgene Pflanzen besondere negative gesundheitliche Wirkungen besitzen. Anders lautende öffentliche Berichte konnten einer wissenschaftlichen Prüfung nicht standhalten. Mögliche ökologische Effekte ebenso wie potenzielle gesundheitliche Risiken sind im Rahmen der Zulassung von gentechnisch veränderten Pflanzen für den

Einzelfall zu überprüfen.[5] Dabei muss ausgeschlossen werden, dass ihr Anbau zur Verschärfung der ökologischen Probleme der heute üblichen Landwirtschaftspraxis führt.

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

3.6 HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN ZUR SYNTHETISCHEN BIOLOGIE

Ziele und Stand der Forschung

In der synthetischen Biologie wird Biologie als Ingenieurwissenschaft verstanden, mit dem langfristigen Ziel, Zellen und ihre Komponenten – Erbinformation, Proteine, regulatorische Netzwerke und mehr – aus standardisierten biologischen oder chemischen Konstruktionselementen aufzubauen oder bestehende Zellen mit solchen zu modifizieren, sodass neue Lebensformen mit neuen Eigenschaften entstehen. Die in der synthetischen Biologie verfolgten Einzelziele sind äußerst vielfältig und schließen unter anderem potenzielle Anwendungen in der industriellen Biotechnologie, Humanmedizin, Pflanzenbiotechnologie und Umweltbiotechnologie mit ein. Die dominierenden Forschungsbereiche sind gegenwärtig das genombasierte Engineering von (Minimal-)Zellen, die Protozellenforschung, das Engineering von Stoffwechselwegen und die DNA-basierte Herstellung von technischen Objekten („DNA device design"). Je nach Konstruktionsverständnis wird hier von Top-down- oder Bottom-up-Ansätzen gesprochen.

Top-down-Ansätze arbeiten an der Vereinfachung existierender komplexer biologischer Systeme. Wichtige Strategien in diesem Bereich sind die Reduktion der

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

Genomgröße, die Stabilisierung von Genomen zum Beispiel durch das Entfernen von Rekombinationshotspots, Methoden zur Kanalisierung („channeling") von spezifischen Funktionen oder Prozessen sowie die Entwicklung von orthogonalen biochemischen Systemen (d. h. solchen, die spezielle Funktionen innerhalb der Zellen ausüben, ohne endogene Funktionen zu stören oder von diesen beeinflusst zu werden). Bottom-up-Ansätze hingegen erzeugen synthetische Systeme aus einzelnen chemischen oder biologischen Komponenten durch eine schrittweise Steigerung der Komplexität. Ein prominentes Beispiel hierfür ist die sogenannte Protozellenforschung, die bisher jedoch noch größtenteils die Tradition früherer Arbeiten zu selbstorganisierenden chemischen Systemen fortsetzt. Von der medial regelmäßig adressierten „Erschaffung von Leben im Labor" ist die Forschung tatsächlich noch weit entfernt, obwohl in den letzten Jahren signifikante methodische Fortschritte in einzelnen Forschungsbereichen erzielt wurden.

Die hohe Komplexität biologischer Systeme verlangt hier die konsequente Weiterentwicklung von Modellen und Methoden, um biologische Systeme in Zukunft für biotechnologische Anwendungen sowohl funktional als auch robust planen und erzeugen zu können. Global gesehen entwickelt sich die synthetische Biologie in einigen Ländern (u. a. USA, UK) in rasantem Tempo. Deutschland sollte sich angesichts des großen Anwendungspotenzials der synthetischen Biologie verstärkt in dieser Forschungsrichtung engagieren, um zukünftige Innovationen in diesem Bereich aus Deutschland heraus zu befördern.

Biosicherheitsaspekte

Die zuverlässige Gewährleistung der biologischen Sicherheit stellt einen wichtigen Aspekt der Forschung im Bereich der synthetischen Biologie für Anwendungen im Freiland dar, wohingegen für Anwendungen im Labor („contained use") die Sicherheitsstandards, wie sie sich für Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen (GVO) seit Jahrzehnten bewährt haben, zumindest auf absehbare Zeit ausreichend sein werden. Um die mit einer beabsichtigten Freisetzung von Bakterien oder anderen Mikroorganismen möglicherweise verbundenen Risiken zu minimieren, wurden mehrere Biosicherheitssysteme entwickelt. Diese streben unter anderem an, das Überleben von Mikroorganismen außerhalb des Labors oder einen horizontalen wie auch vertikalen Gentransfer[6] zwischen synthetischen und natürlichen

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

Organismen auszuschließen. Zu den genetischen Systemen, die eine Ausbreitung synthetischer Organismen in der Natur verhindern, gehören unter anderem sogenannte Auxotrophien. Dabei sind die synthetischen Zellen in ihrem Wachstum von bestimmten Verbindungen abhängig, die sie selbst nicht synthetisieren können – im Idealfall solchen Verbindungen, die in der Natur nicht vorkommen. Um einen horizontalen Gentransfer (HGT) zu verhindern, ist eine Selbstzerstörung der genetischen Information erforderlich; hierfür stehen mehrere Mechanismen zur Verfügung. Darüber hinaus wird das Konzept der „genetischen Firewall" als eine weitere Möglichkeit angesehen, die Übertragung von Informationen aus transgenen Arten zu verhindern. Ein „Minimaler-Genom"-Ansatz bietet zusätzlich die Möglichkeit, das Genom einer Zelle auf die notwendigsten Gene zu reduzieren, sodass diese lediglich unter Laborbedingungen überleben kann. Darüber hinaus könnte der Wechsel zu zellfreien Systemen, denen jegliche Replikationsfähigkeit fehlt, als ultimatives Biosicherheitssystem angesehen werden.

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

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

Selektionsbedingungen veränderbar wären, würden in diesem Fall unter dem Gesichtspunkt der Nichtrückholbarkeit formulierte Vorbehalte weiter gelten.[7]

Risikoabschätzung

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

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

3.7 STELLENWERT INTERDISZIPLINÄRER FORSCHUNG

Die Entwicklung der Gentechnologien schreitet weiterhin rasch voran. Ihre Methoden gewinnen dabei immer mehr an wissenschaftlicher und wirtschaftlicher Bedeutung für unterschiedliche Anwendungs- und Lebensbereiche. Dabei verschwimmen außerdem zunehmend klare Disziplinengrenzen. Die Vielschichtigkeit der sich aus (möglichen) Anwendungen ergebenden sozialen, politischen, ethischen und rechtlichen Fragen verlangt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Wissenschaftsbereiche. Nur so kann ein Verständnis für die unterschiedlichen Perspektiven auf Forschung und Anwendung entstehen, und nur durch einen Austausch kann gewährleistet sein, ein Höchstmaß der relevanten Fragen zu berücksichtigen. Die Forschung an und Anwendung von gentechnologischen

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

Verfahren hat daneben weitreichende Konsequenzen für die Gesellschaft, in der wir leben. Umgekehrt nimmt auch die Gesellschaft durch ihre grundlegenden Bedürfnisse sowie ihre Ablehnung oder Zustimmung wesentlichen Einfluss auf den Bereich der Forschung. Aufgrund dieser wechselseitigen Einflussnahme ist ein möglichst frühzeitiger transparenter und objektiver Diskurs zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit von zentraler Bedeutung für die weitere Entwicklung der Gentechnologien.

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

Ferdinand Hucho, Julia Diekämper, Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Kristian Köchy, Sabine Könninger, Lilian Marx-Stölting, Bernd Müller-Röber, Jens Reich, Hannah Schickl, Jochen Taupitz, Jörn Walter, Martin Zenke, Martin Korte (Sprecher) (Hrsg.)

VIERTER GENTECHNOLOGIEBERICHT

BILANZIERUNG EINER HOCHTECHNOLOGIE

ISBN 978-3-8487-5183-9 (Print)
ISBN 978-3-8452-9379-0 (ePDF)

Themenband der interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*

1. Auflage, 2018

Band 40

INHALT DES BUCHES

Lilian Marx-Stölting und Hannah Schickl
Zusammenfassung

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

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

Martin Korte, Ferdinand Hucho, Bernd Müller-Röber, Hannah Schickl, Lilian Marx-Stölting und Sabine Könninger
1. **Einleitung**

TEIL I: BILANZ DER GENTECHNOLOGIEN 2001-2018: EINE RÜCKSCHAU

Heiner Fangerau
2. **Zur Geschichte der Gentechnologie: Eine historische Vermessung**

Günter Stock
3. **Der Weg zu einer molekularen, stratifizierten, poersonalen Medizin. Eine Perspektive aus Sicht der (Berliner) Biotechindustrie**

Dirk Lanzerath
4. **Ethische Kriterien und Argumente im Wandel der Zeit**

Jochen Taupitz
5. **Regulierung der Gentechnologie: Wie, wann, wie viel?**

Gen-ethisches Netzwerk
Spotlight 1: Die Vertrauenskriese der Wissenschaft

TEIL II: DIE DEBATTE UM DIE GENTECHNOLOGIE

Ortwin Renn
6. **Gentechnik als Symbol: Zur Risikowahrnehmung der grünen Gentechnik**

Julia Diekämper, Lilian Marx-Stölting und Steffen Albrecht
7. **Alles im grünen Bereich? Wissenschatskommunikation im Zeitalter von grüner Gentechnologie und Genome-Editing**

Sigrid Graumann
Spotlight 2: Genome-Editing der menschlichen Keimbahn aus der Perspektive von Menschen mit Behinderung

TEIL III: WIE GEHT ES WEITER? ZUR ZUKUNFT DER GENTECHNOLOGIE

Boris Fehse, Nedijko Budisa, Bernd Müller-Röber und Jörn Walter
8. **Blick zurück und nach vorne: Entwicklung und aktuelle Herausforderungen in verschiedenen Kernbereichen der Gentechnologie**

Dieter Birnbacher
9. **Gentechnisches Enhancement**

Armin Grunwald und Arnold Sauter
10. **Technikfolgenabschätzung zukünftiger Bio- und Gentechnologien: Visionen und Partizipation**

Sascha Karberg
Spotlight 3: Gentechnologie für alle

TEIL IV: PROBLEMFELDER UND INDIKATOREN

Lilian Marx-Stölting und Sabine Könninger
11. **Problemfelder der Gentechnologien gestern und heute**

Lilian Marx-Stölting, Sabine Köninger, Yaroslav Koshelev und Alina Chlebowska
12. **Ausgewählte Indikatoren zu den unterschiedlichen Gentechnologien**

Jürgen Hampel
Spotlight 4: Veränderungen bei Erhebungen von Einstellungen zur Gentechnik. Biotechnologie in der europäischen Survey-Forschung

TEIL V: BILANZ DER ARBEIT DER IAG

Sabine Könninger
13. **Ein Monitoring monitoren – die IAG Gentechnologiebericht in der Wahrnehmung der medialen Öffentlichkeit**

Ferdinand Hucho
Spotlight 5: Schlussbemerkungen: Asilomar und die Folgen

Nomos

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

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

1. Introduction

Gene technologies in societal discourse

Gene technologies (likewise known as genetic engineering) continue to rank amongst the most controversial applications of modern biotechnology. They can be broken down into very different areas of application. What is known as "red" gene technology encompasses medical applications for human beings. The term "green" gene technology or agricultural biotechnology covers all applications in the field of farming whereas the term "white" gene technology is used for industrial utilisation. However, not all applications can be clearly assigned to just one of these areas. Some new research areas such as epigenetics or more recent technologies such as genome surgery (also known as genome editing)[1] push the boundaries of this colour classification, and are relevant for all genetic engineering applications.

We are currently at a point where the new methods of genome surgery (CRISPR/Cas) have given a major boost to and dramatically upped the pace in various areas of genetic engineering. The biological foundations and technical opportunities of genome editing, along with the ethical and legal issues raised by them, are currently a subject of debate around the globe. Views differ as to how to handle the new technologies. Is it permissible to carry out medical research involving genome surgery on human embryos with a view to healing embryos with hereditary diseases at some point in the future instead, for instance, of disposing of them after preimplantation diagnosis (PID) or aborting them after prenatal diagnosis (PND)? And may or should these genome modifications then be made directly to the germline in order to pass them on to the offspring of the modified embryo, too? Moreover, the current decision of the European Court of Justice (ECJ) was preceded by a fierce debate about whether genetically modified food may be placed, under certain conditions, on the market without being labelled as such because the genetic intervention was very limited and because it is no longer possible afterwards to distinguish the new techniques from natural mutations. In July 2018 the Court finally decided that genome editing techniques were also to be regulated as gene technology prompting corresponding controversial discussion. This and other questions can only be answered in a broadly based social debate conducted on the international level, too. It's not just a matter of discussing what

1 Various genome editing methods have already been around since the 1980s. The new CRISPR/Cas system promises to be particularly fast and reasonably priced compared to the earlier methods.

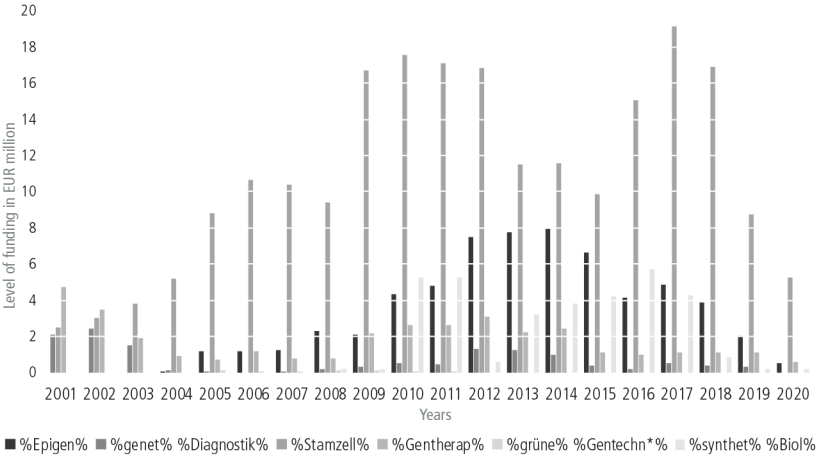
is technically feasible but also what is socially desirable. It is safe to assume that the next few years will present the debate about the medical, ethical and legal aspects of gene technology with completely new challenges.

The Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report*

The Interdisciplinary Research Group (IAG) *Gene Technology Report* of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (BBAW) has been taking up these challenges for just under 20 years. It began its activities in 2001. Since 2007 the *Gene Technology Report* has been conducted as a long-term task of BBAW. It sees itself as an observatory that monitors the status of and scientific progress in gene technology (Hucho et al., 2005). Its approach is interdisciplinary, open-ended and independent of individual interests. The declared objective of the IAG *Gene Technology Report* is to foster an unbiased and objective public debate about gene technologies in Germany. This purpose is served by easily understandable publications with qualitative evaluations of the state of play, debates about the ethical, legal and social implications, and numerous public events.

For its work the IAG has developed the problem area and indicator analysis as a unique feature. Indicators are deemed to be tools for recording complex abstract situations at least in a semi-quantitative manner. For instance the "importance" of a specific area of gene technology can be documented by the frequency of publications and patents or by the scale of public funding. The number of public events or online searches are, for instance, indicators of the interest shown by the public at large in a certain topic. Numbers of this kind facilitate time-based or also national and international comparisons. The Research Group does not itself collect any numbers but consciously draws on publicly accessible sources including the Internet, which are then compiled and evaluated by its office. The indicators shed light on what are known as problem areas (identified by the office) – research areas that were and are publicly debated in the context of gene technologies. For instance, the research location Germany has been identified as a problem area. It is depicted by means of the number of international research articles and research funding from the federal government and the European Union (EU).

Figure 1: Indicator Funds provided by the federal government (2001–2020)



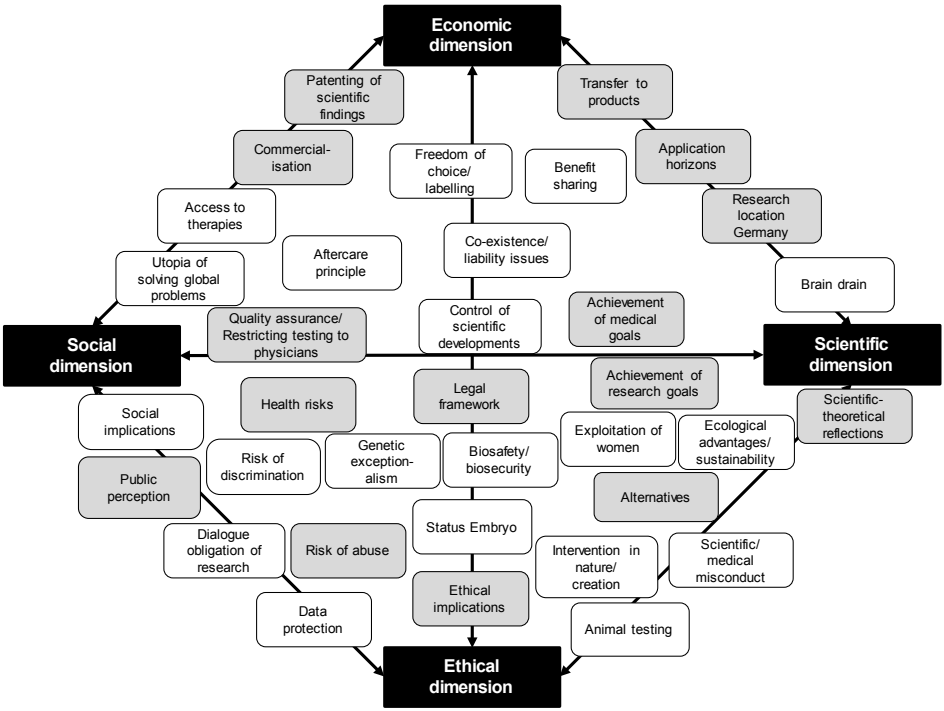
The search was performed for the six areas: epigenetics, stem cells, genetic testing, gene therapy, agricultural biotechnology and synthetic biology. The % sign was used for abbreviation as part of the German search terms listed within the figure, because the search engine requires this sign. From 2018 the data are incomplete.
▶ Source: Marx-Stölting et al. (2018): Ausgewählte Indikatoren zu den unterschiedlichen Gentechnologien. In: Hucho, F. et al.: Vierter Gentechnologiebericht. Nomos, Baden-Baden. Source of the data presented there: Data base Förderkatalog des Bundes, see: http://foerderportal.bund.de/foekat/ [20.08.2018].

The Fourth Gene Technology Report

In addition to supplements on specific research areas like, for instance, stem cell research, the *Gene Technology Report* is an established IAG publication format. After the first (2005), the second (2009) and the third Gene Technology Report (2015) this Fourth Gene Technology Report (2018) reviews the work of the IAG spanning almost two decades. Whereas the first three reports analysed gene technology topics, their current status in research and applications as well as their commercial utilisation on the basis of indicators, this fourth report reflects on the long-standing monitoring of gene technologies. At the same time, it provides a glimpse of the future. What were the expectations at the start? Which ones have been met in the course of almost two decades and which ones haven't? How have ethical arguments about handling genes, including human genes, evolved? Is the legal regulation necessarily lagging behind the rapidly advancing developments? And what comes next in the do-it-yourself age on the threshold to genetic enhancement in the future? A critical appraisal is undertaken of the new

developments, their ethical evaluation and legal anchoring. In addition, for the first time all problem areas identified since 2001 in connection with the six core topics of the IAG (epigenetics, genetic testing, stem cell research, somatic gene therapy, agricultural biotechnology, synthetic biology) are presented in a cross-topic overview (see Fig. 2). Furthermore, the identified problem areas are also depicted by means of eight indicators whose development since the foundation of the IAG is presented for the first time as a side-by-side comparison for all core areas. Finally, the IAG methodology, based on the social sciences, is applied to the monitoring project: how, by whom and in which topic and problem context has the IAG and its work been taken up in public debate? Did it reach the designated target group?

Figure 2: Problem Areas of Gene Technology



Light bubbles are problem areas that are particularly relevant for one or two of the six topics. Grey problem areas play an important role for three or more topics.

▶ Source: Marx-Stölting, L./Koenninger, S. (2018): Problemfelder der Gentechnologien gestern und heute. In: Hucho, F.: Vierter Gentechnologiebericht. Nomos, Baden-Baden.

Consequently, the focus of the fourth report is on overarching issues that can be exemplified on the basis of specific selected research areas. The IAG review report provides a comprehensive overview of the area with the help of reputed authors. It takes a retrospective look at the history of gene technology during the reporting period from 2001–2018, and also asks about the work of the IAG, ongoing and earlier debates and possible future developments. The five chapters are subdivided by spotlights in which the IAG's travelling companions take a critical look at the respective chapters or reflect in a summary manner on the work

of the IAG. The Fourth Gene Technology Report is not just a review but also an observatory in order to ascertain how the above-mentioned genetic engineering issues can be processed in future in a both critical and multi-dimensional manner.

All publications of the IAG *Gene Technology Report* begin with recommendations for action which are intended for decision-makers in political, scientific and business circles. Based on the respective book they represent a consensus amongst the IAG members with regard to the developments that are currently deemed to be central and the related recommendations for action in the research areas covered. The recommendations for action approved by the IAG in the Fourth Gene Technology Report are presented below, first in a short and then in a long version, for all six research areas of the IAG.

Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report:*
Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Kristian Köchy, Bernd Müller-Röber, Jens Reich, Jochen Taupitz, Jörn Walter, Martin Zenke[1]

2. Summary of the Recommendations for Action of the IAG *Gene Technology Report*[2]

The Interdisciplinary Research Group (IAG) *Gene Technology Report* recommends ongoing interdisciplinary and also international reflection on genetic engineering methods, research, applications and social perceptions and, where necessary, the drawing up of concrete recommendations for action. In this report IAG members make specific recommendations for action in the research areas stem cell research, gene therapy, genetic testing, epigenetics, agricultural (green) biotechnology and synthetic biology.

Research funding

With a view to furthering the potential of current research to successfully tackle medical and social challenges, the IAG *Gene Technology Report* recommends putting in place targeted public and private support. Excellent basic and clinically oriented research should be supported in the long term.

- New techniques: in conjunction with stem cell research on organoids, funds should be made available in particular for research on organoids as disease models and biotechnological test systems (organs-on-chips) for individual drug testing and screening for new drugs.

- The different research and application areas of new genome editing techniques should also be consistently researched over the long term. Safety and risk aspects in particular must likewise be investigated in depth in order

1 The former member of the IAG *Gene Technology Report* Nediljko Budisa is co-author of the updated recommendations for action on synthetic biology.

2 This is a summary of what the IAG members deem to be the most important recommendations based on the comprehensive "Recommendations for Action on the Research Areas of the IAG *Gene Technology Report*" in the following chapter.

to expertly assess and weigh up the opportunities and risks presented by possible genome editing applications.

- Long-term goals: the IAG recommends widescale support for the technological opportunities for increasingly personalised medicine, for instance, by using state-of-the-art high throughput diagnostic platforms for diagnostic research and their practical clinical application.

- Experts: particularly in the field of agricultural biotechnology, scientific and staff-based know-how must be safeguarded as the driver of future innovations in the long term in Germany. Furthermore, in the field of genetic testing efforts must be made to ensure the widespread training of interdisciplinary experts in the practical evaluation and interpretation of genetic sequence data.

- Networking: collaboration between scientists and clinics is an important precondition more particularly for gene therapy research. Consequently, support for interconnected structures should definitely be ongoing. Against the backdrop of increasingly global research Germany should likewise participate in global initiatives so as to actively contribute to the development of internationally valid scientific, legal and ethical rules and standards.

- Translation to clinics: given the stagnation in the conduct of clinical gene therapy trials in Germany, the IAG recommends the implementation of structured programmes to promote the clinical translation of innovative cell and gene therapy approaches.

- Data: backing is to be given to the creation of comprehensive, internationally interconnected databases for the interpretation of disease-relevant sequence variants. Here the necessary data and safety structures should be put in place in the publicly subsidised realm and not left to the private market. A legally reliable and, furthermore, ethically justifiable framework must be created for the clinical utilisation of personal genome data that includes both the right to know and the right not to know.

- Funding models: particularly in the field of epigenetics the development of active ingredients and new therapeutic approaches should be extensively supported, for instance through private-public partnerships with pharmaceutical

and biotechnological companies. New applications for agricultural biotechnology such as, for instance, optimised crops for cultivation in less developed and newly industrialised countries should, in contrast, be mainly publicly funded to also permit the pursuit of research objectives which transcend industrial profit maximisation.

- Biosafety: the responsible and careful handling of genetically modified organisms, for instance in the field of synthetic biology, is a fundamental precondition for genetic research.

Legal framework

In the field of gene technology (also known as genetic engineering), the legal framework conditions are to be examined in order to establish whether they are comprehensive, consistent and up-to-date.

- The Embryo Protection Act (Embryonenschutzgesetz) needs to be revised firstly in order to relax the overly stiff constraints on research, and secondly to close any gaps for instance in terms of germline therapies and remedy the existing inconsistencies with regard to the Stem Cell Act (Stammzellgesetz).

- Because of the basic right to life and physical integrity, new stem cell-based therapies should not be withheld from patients without sufficient cause when they have been developed for instance abroad.

- The constraints on freedom of research resulting from the Stem Cell Act are ethically controversial and are not justified under constitutional law. The impact of what is known as the key date rule stipulated in this Act is limited. The IAG recommends revoking the key date or at least introducing a flexible key date or examination on a case-by-case basis. The import and utilisation of human embryonic stem cells (human ES cells) should also be permitted for diagnostic, preventive and therapeutic purposes.

- At the same time, there is an urgent need for monitoring of untested stem cell therapies that are available both internationally and nationally by the supervisory and approval authorities in Germany in order to guarantee that patients are informed and their safety is not jeopardised.

Ethical questions and involvement of the public at large

- Natural scientific research on gene technologies must be accompanied by interdisciplinary research on their social, ethical and legal implications. It should, therefore, be the recipient of dedicated and increased funding.

- Aside from this, the earliest possible transparent and objective discussion between science and the public at large is of key importance for the further development of gene technologies.

Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report:*
Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Kristian Köchy, Bernd Müller-Röber, Jens Reich, Jochen Taupitz, Jörn Walter, Martin Zenke[3]

3. Recommendations for Action in the Research Areas of the IAG *Gene Technology Report*

18 years after the founding of the IAG *Gene Technology Report* gene technologies are still a major socially explosive topic given the high degree of scientific dynamism which is increasingly shifting from basic research to the field of applications. Furthermore, new methods such as genome editing are accelerating this development and exerting their influence on all genetic engineering research and application areas. The IAG examined the different gene technologies and their respective application areas. It took a closer look at stem cell research, epigenetics, genetic testing, somatic gene therapy, agricultural biotechnology and synthetic biology. After being up and running for almost 20 years, this report by the IAG contains a summary of what are currently seen as the main developments and the related recommendations for action for the research areas examined.[4]

3.1 RECOMMENDATIONS FOR ACTION ON STEM CELL RESEARCH

Central importance of stem cell research

For some years now stem cell research has been a particularly dynamic and promising research area that has had a major impact on basic biomedical, medicine and drug development. Stem cells boast unique features. Firstly they can divide and replicate almost infinitely, and secondly that they can form specialised and different cells depending on the type of stem cell. These unique characteristics are what distinguish stem cells from other cells in the human body. For instance, during embryonic development stem cells play an important role in the establishment

3 The former member of the IAG *Gene Technology Report* Nediljko Budisa is co-author of the updated recommendations for action on synthetic biology.

4 The recommendations for action presented here are based on the core statements and recommendations for action in the Third Gene Technology Report (Müller-Röber et al., 2015) and the supplements on epigenetics (Walter/Hümpel, 2017) and stem cell research (Zenke et al., 2018). For this Fourth Gene Technology Report they were processed and updated by the IAG *Gene Technology Report*.

of various organs and tissues, and in their maintenance and repair in the adult organism. Both naturally occurring and artificially engineered stem cells are classified by their respective development potential: totipotent stem cells of the fertilised egg cell (zygote) have the ability to give rise to all cell types of the embryo including extraembryonic cells (placenta) and, by extension, an entire organism. Pluripotent stem cells can differentiate into the over 200 cell types in the human body. Both human embryonic stem cells (human ES cells) and artificially engineered human induced pluripotent stem cells (human iPS cells) have this potential. Multipotent adult (also "somatic" or "tissue-specific") stem cells, by contrast, are already restricted in their differentiation potential to the formation of specific organs or tissues.

Stem cell-based therapies and/or medications have the potential to take up the social and medical challenges presented to our increasingly ageing society. Excellent basic research and clinic-driven research are the keys to the successful translation of stem cell-based methods into the clinic and should, therefore, be given dedicated, long-term funding. Against this backdrop stem cell research in Germany should be solidly anchored in research policy that has specific priorities and the objective should be to establish a balanced relationship between basic and application-oriented research.

Genome editing of stem cells

Genome editing describes processes by means of which individual DNA segments but also larger gene areas are specifically cut out of the genome or are replaced by other DNA segments. This means that, in a multi-stage process, stem cells can be modified in cell culture initially using genome editing methods, then replicated and in a next stage differentiated into the desired cell type. Genome editing is used, inter alia, to produce disease models for pharmaceutical development. The return of genetically modified stem cells to the body is, in principle, possible within the framework of somatic gene therapies.

The new genome editing techniques should be the subject of consistent and long-term research as new opportunities are opening up for patient-specific treatment and pharmaceutical development (personalised medicine also known as precision medicine) for what had been up to now untreatable diseases. At the same time, the safety and risk aspects of possible genome editing applications should be

the subject of in-depth research as this is the only way of ensuring sound scientific evaluation and a weighing up of the associated opportunities and risks. In contrast, no germline interventions using genome editing with potential effects on the developing human being should be undertaken in the future either. Here opportunities and risks of such interventions need to be carefully assessed and there must be a social debate about the ethical and legal issues.

Organoid and stem cells for disease modelling and pharmaceutical development

Organoids are three-dimensional, organ-like cell systems in which various types of cells in vitro have organised themselves in a manner that is more or less typical for the corresponding organ in the body. Organoids develop disease-specific characteristics more effectively than conventional two-dimensional cell cultures. It is likely that the growing advances in knowledge about organoid technology will lead to new applications in biotechnology, biomedicine and in the clinic. In the case of personalised medicine the information from the genome profile of patients is often not sufficient to decide on the best treatment. This is where companion diagnostics with organoids comes in. It involves directly testing the efficacy and also the adverse drug reactions (ADRs) of medicinal products on organoids derived from patient-specific stem cells.

The recommendation is, therefore, to provide dedicated funding for research on organoids as disease models and biotechnological test systems ("organs-on-chips") for individual drug testing and also for screening for new drugs. Furthermore, the possibilities of transplanting organoids or tissues derived from organoids in cell replacement and regenerative therapy should be examined in preclinical trials.

Therapeutic applications of human pluripotent stem cells

From the outset the clinical use of cells derived from human pluripotent stem cells within the framework of regenerative therapies has been centre stage of scientific interest and is a declared goal of research on these cells. The first clinical trials, conducted so far abroad, have since shown that cells derived from pluripotent stem cells can be used to treat some of what had been up to now incurable diseases. Currently, most clinical trials involve the use of cells derived from human ES cells. Any application of cells derived (within Germany) from human ES cells

for therapeutic purpose that extends beyond clinical trials is, however, banned in Germany as the Stem Cell Act permits the use of imported human ES cells for research purposes only.

It is to be expected that the ongoing clinical trials with human ES cells will result in successful therapies in the foreseeable future. The legislator in Germany should not withhold these therapies from patients in Germany without sufficient justification, because the patients have a fundamental right to life and bodily integrity.

Unproven stem cell therapies

Unproven stem cell therapies are stem cell-based therapies whose safety and efficacy have not been tested up to now in clinical trials and whose active ingredients have not, therefore, been granted official approval. They are increasingly in demand by patients and are commercially available internationally on the Internet. The problems arising from the unproven untested stem cell therapies on offer are the subject of growing debate amongst stem cell researchers on the international and national levels.

Generally speaking, the development of new therapies should be done in translational medicine from bench to bedside. Before new methods can be applied to humans, they must be backed by sound scientific findings. The rash use of stem cells and the application of insufficiently characterised stem cell populations in patients are irresponsible and dangerous. Evidence-based regenerative medicine and solid clinical trials are essential. We are concerned about the growing number of unproven treatment options with stem cells available internationally. In this context, the prudent raising of awareness about the current state of research and support for information options for patients are to be called for. In parallel, the IAG recommends monitoring by the supervisory and approval authorities in Germany of the international and national stem cell therapies on offer. This should also involve preparing the regulatory conditions for the authorisation of medicinal products which had not been authorised up to now in Germany for stem cell therapies, for instance as Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs).

Ethical and legal aspects of research on human embryonic stem cells

Research involving human ES cells is seen as ethically problematic in Germany because of the origin of the cells, and the extraction of human ES cells is prohibited in Germany by the Embryo Protection Act. Research involving human ES cell lines generated abroad and imported into Germany has been permissible since 1 January 2002 pursuant to the Stem Cell Act but only in justified exceptional cases, under strict conditions and solely for research purposes. For instance, what is known as the key date rule prohibits the import and use of more recent stem cell lines obtained after 1 May 2007, which are currently being used on the international level (such as, for instance, what are known as naïve human ES cells for research or what are known as clinical-grade human ES cell lines for clinical applications). The moving of the key date, which has already happened once, serves to illustrate that this rule is inconsistent, contingent and non-transparent. Furthermore, the common assumption in Germany that research on human iPS cells was an alternative to research on human ES cells has not been confirmed in practice. Frequently, human ES cells are often the sole subject of research and human iPS cells and human ES cells are frequently investigated together.

In the foreseeable future research on human ES cells will not be replaced by research on human iPS cells. On the contrary, these are complementary fields of research whose parallel development will continue to be essential. For this, however, German stem cell researchers will have to be able to access human ES cell lines that are state-of-the-art. What's more, the constraints on research freedom resulting from the Stem Cell Act with regard to research on human ES cells are ethically controversial and not justified on the grounds of constitutional law. For these reasons the IAG recommends revoking the key date specified in the Stem Cell Act or at least the introduction of a flexible key date or examination on a case-by-case basis. For these same reasons the import and use of human ES cells should be permissible not only for research purposes but also for diagnostic, preventive and therapeutic purposes.

Patenting of methods based on human embryonic stem cells

According to the jurisprudence of the European Court of Justice (ECJ), any methods that require the prior destruction of human embryos or their use as starting material are not eligible for patenting. As human ES cells were harvested from

human embryos which were destroyed during the process, the patenting ban on human ES cell-based processes and products applies.

The European regulations on patenting are already in themselves problematic. Furthermore, it leads to legal inconsistencies with regard to the regulations on research on human ES cells which is permitted in almost all EU Member States and the commercial use of human ES cell-based processes and products which are also permitted in many Member States. An act which proceeds or follows on from the developed method should not be the subject of patent regulation but should be subject to other decisive legal regulations (for instance on research and commercialisation).

3.2 RECOMMENDATIONS FOR ACTION ON EPIGENETICS

General importance of epigenetics

Epigenetics is an important future research area of the life sciences. It researches a spectrum of mechanisms which are universal and essential for the control of genes. All development and inheritance processes are dependent on epigenetic processes. Epigenetics offers in-depth insight into the cell-specific use of genomes and creates a new understanding of processes of individual development, ageing and the onset of disease.

In Germany research on a few epigenetic phenomena has attracted major scientific and public attention. However, the widespread importance and the benefits of epigenetic data for biotechnology and biomedicine have not yet permeated all areas of science here in contrast to the situation in the USA, Great Britain and China. The spectrum of epigenetic research and the development of epigenetic technologies should, therefore, be given broader support and integrated to a greater degree into biomedical and biotechnological research approaches.

Epigenetics and individual adjustment

External factors like diet, climate or pollutants can trigger epigenetic changes. Furthermore, ageing as well as psychosocial and traumatic incidents lead to persistent epigenetic changes. Epigenetic studies, therefore, open up a new

way of seeing the scope for genetically driven personality development and its changeability.

Epigenetic studies to estimate the impact of environmental factors on our genes are of fundamental scientific and social importance. These comparative studies are important foundations for the robust assessment of the health risks and risk factors and should build on closely controlled and standardised samples. The "National Cohort for Research on Widespread Diseases, Their Early Detection and Prevention" is a suitable setting for this. The findings of these studies should be supplemented by an interdisciplinary dialogue on the risks and individual responsibility for health.

Epigenetic inheritance

The possibility of handing down epigenetic modifications over generations fundamentally changes our understanding of genetics. Certain epigenetic information can and must be passed on from parents to their offspring. Alongside these unavoidable epigenetic processes such as, for instance, parental imprinting of genes, spontaneous inheritable modifications may also occur which are mostly induced by external (environmental) factors. For plants and some invertebrates there is a series of documented examples of this heritability. For humans this possibility cannot be completely ruled out but it has yet to be confirmed.

The possibility of handing down personal, epigenetically manifested traits across generations has a number of biological, social and health policy implications. The data available so far only offer very limited concrete pointers in contrast to the impression created in the press. There is, therefore, an urgent need to examine this topic more systematically in order to improve the data situation and permit the formulation of scientifically backed statements.

Epigenetic testing, therapeutic and intervention approaches

Epigenetics offers a broad spectrum of options for the development of new approaches to cell-related and individual testing. Epigenetic biomarkers are used for early detection and differential cancer diagnosis. They are rapidly assuming growing importance for the diagnosis of immune diseases and are used for the

quality control of stem cells. The use of single-cell analytical techniques (based on next generation sequencing [NGS]) for epigenetics opens up more far-reaching opportunities for cell-specific diagnosis. In addition to diagnosis, epigenetics also offers new therapeutic and intervention options. A number of active ingredients, which influence epigenetic processes, are currently undergoing advanced clinical testing for cancer and immune diseases. New epigenetic therapeutic approaches, which build on CRISPR/Cas methods, are also being developed on various levels with a view to making lasting corrections to erroneous epigenetic programmes for specific cells.

Epigenetic testing methods widen the spectrum for the person-based identification of modifications and their gene-specific or cell-specific treatment. Epigenetically backed personal diagnosis will be an integral part of general and preventive healthcare in Germany in the near future for many applications. The development of suitable tests, active ingredients and techniques should be given extensive support for instance through private-public partnerships with pharmaceutical and biotechnological companies. The same applies to the development of new epigenetic therapeutic approaches and methods.

Epigenome research

The precise mapping of epigenetic modifications, epigenome research, provides major insight into the complex "grammar" of gene control in human cells. Epigenome research draws on the latest sequencing methods in order to identify precise epigenetic patterns of healthy and diseased cells in a comprehensive and comparative manner. The focus of what is normally disease-oriented epigenome research is on studies on cancer, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, obesity, Alzheimer's, Parkinson's, muscular dystrophies, psoriasis, diabetes, rheumatism and asthma. But comparative epigenome research will also generate important new functional insights in many other areas of "red" (medical) and "green" (agricultural) biotechnology.

Between 2012 and 2018 Germany made an important international contribution to the preparation of the first epigenome map of human cells with its human epigenome programme DEEP. This research is currently being continued on several levels. In terms of its contribution to functional genome research, epigenome mapping constitutes a further milestone for the life sciences, biomedicine and

biotechnology. It will be necessary to consolidate this new research activity in a sustainable manner on the national and international levels, and to combine it with new developments in single-cell analytics.

Epigenetics and stem cells

Epigenetic processes play a fundamental role in stem cell biology. This applies both to the formation of a sustainable functional memory of stem cells in the body and to the development of pluripotency in small human ES cells. Epigenetic conversion processes are of crucial importance for reprogramming somatic cells into human iPS cells. The latest findings show that epigenetic monitoring can be used in order to assess the quality of stem cells and their differentiation potential.

The importance of epigenetic processes for stem cell biology and regenerative medicine is still largely underestimated. Stem cell epigenetics should move more centre stage of basic and applied research (quality control).

Epigenetics and ethics

Epigenetics opens up a new area in terms of individual responsibility for shaping one's own life, and of the impact and inheritance of gene regulatory processes. The ethically justifiable handling of epigenetic knowledge, the right not to know and to informational self-determination (for instance about possible disease risks) but also the generation, interpretation, passing on and storage of epigenetic data will have to become major topics in the scientific and social debate about ethical-legal issues. In addition, this debate will also have to take up the question about the extent to which we share responsibility for our own health and the health of future generations. This could quickly turn into a moral obligation, possibly before reliable data are available.

The ethical, legal and sociological issues linked to epigenetic phenomena should be the subject of a critical scientific discourse. This discourse must take place in an interdisciplinary format on the national and international levels. To this end, suitable fora, structures and institutions will have to be identified which can serve as the starting point for a scientifically based and critical examination of the social impact of epigenetic topics. The scientific academies could make a major contribution here.

3.3 RECOMMENDATIONS FOR ACTION ON GENETIC TESTING

High throughput DNA sequencing for genetic testing

The introduction of robust methods for high throughput sequencing (HTS) has opened up completely new perspectives for clinical diagnosis. The understanding of the functional details of the genome of an individual human being will lead to new opportunities for diagnosis and treatment. In the context of personalised medicine it will be increasingly possible to associate genomic variants with specific disease risks and, therefore, make concrete statements about individual risks. By means of precise molecular diagnosis, patients can be given access to stratified therapy. The number of genes in which variants can be associated with specific diseases has grown in recent years to over 5,000. The steady increase in sequencing performance will go hand in hand with a rise in the number of those gene variants for which no direct disease-relevant association can be established. This will impede, for instance, the individualised evaluation of entire genomes. In the field of human genetic testing HTS has increasingly replaced conventional methods of single-gene and gene panel sequencing (investigation of entire gene sets) since 2017 in Germany. The provisions for the recognition of human genetic services by the health insurance funds are still, however, lagging far behind the possibilities for technical developments in the field of HTS.

HTS is an extremely rapidly developing core technology of molecular genetic testing. The complex genome data generated by HTS open up a broad spectrum of new opportunities for genetic testing and patient-oriented therapy. High priority should, therefore, be given to funding the use of the latest HTS platforms for diagnostic research and its practical clinical application.

Current status of genome sequencing in Germany

In clinical research HTS data are increasingly being used for differential cancer diagnosis and to research complex diseases. However, the use of genome data has not yet been taken over into broader clinical practice. This has to do with a number of impeding factors. For instance the costs for determining a single genome sequence with a high level of precision for medical diagnosis are still relatively high (approximately US$ 800–1,000 for one genome sequencing which must also be borne privately). Furthermore, there is no uniform data infrastructure

across all sites which would permit legally backed, sustainable and safe storage in daily clinical practice.

In the field of diagnostic assessment the unexpectedly high complexity and the wide variety of single genomes also throw up a number of problems. The identification of all variants in order to clearly and unequivocally associate health-relevant modifications is (still) too work- and cost-intensive (and scarcely possible with standard sequencing methods). The exceptions are monogenic diseases with the clearly defined mechanism of inheritance of individual genetic variants. For the comprehensive diagnosis of polygenic diseases a wide range of HTS technologies must be used in order to be able to precisely identify structurally relevant variants as well. Moreover, extensive and precise reference databases are needed for clear association. One of the steps taken to tackle a few of these problems is the creation of a genome alliance of almost all European countries (unfortunately without the participation of France and Germany). It will coordinate the collection of comprehensive reference data and facilitate their joint use. Finally, there is a need for simplified methods and communication platforms in order to pass on diagnostic information of relevance for decision-making to the attending specialists. For the clinical use of genomic HTS data, a legally secure and furthermore ethically justifiable framework must be put in place which also encompasses the right to know and the right not to know. This applies above all to the handling of any incidental findings obtained during diagnosis, the evaluation and communication of which are to be regulated. The discussions about the application framework for genomic data are currently being conducted around the world and recommendations, standards and practical suggestions are being elaborated by initiatives like the Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH).

The current HTS technologies offer deep insight into the complex nature of an individual's genomic structure, but they do not cover every aspect. Aside from relatively clearly defined cases, the reliable assessment of most genetic variants is still an unsolved problem. The evaluation of overall genomic data must take this uncertainty factor into account. Germany should participate in global initiatives and alliances so as to actively collaborate in the development of internationally valid scientific, legal and ethical rules and standards. On the basis of comprehensive, internationally connected databases, uniform and reliable methods for the interpretation of complex genetic data must be put in place as a fundamental precondition for their practical clinical use. The data and safety structures required for this should be created in a publicly subsidises realm and should not be left to the private market.

The initial findings of major international studies (inter alia 100,000 Genomes UK) illustrate that HTS can be conducted on a large scale. The complex nature of data collection and evaluation does, however, throw up major problems for medicine. Infrastructures for the use, processing and quality assurance of HTS genome data are only available at a few sites. Furthermore, staff trained in the practical evaluation and interpretation of genetic sequential data are in short supply. Genome centres attached to university clinics are the most suited when it comes to providing expert support and sustainable initial training and continuing education. The private outsourcing of data production is only conceivable in clearly indicated task areas and should be supplemented by rules for the handling of private data. As practice-based human geneticists have the most contacts to patients in terms of human genetics, the development of new forms of cooperation and interaction between centres, clinics and practice-based human geneticists is of major importance.

In their most recent position papers the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft – DFG) and the Federal Ministry for Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung – BMBF) clearly declared their support for the systematic extension of nationally funded HTS centres in the field of research and clinical applications. In 2018 the DFG completed its first research-oriented support programme for five NGS centres distributed across the Federal Republic. However, these centres will only be able to support human genetically oriented research to a limited degree. BMBF measures for infrastructure improvements in the clinical field have been announced in the position paper but have not yet been put in place.

The development of HTS-based medical diagnosis is steadily making major advances. In order to keep pace with this development and facilitate broad clinical use, the necessary infrastructure must be created along the lines of bioinformatic-medical analytical centres. Furthermore, care must be taken to ensure that there is widespread training of interdisciplinary experts. The medical and statutory framework should be shaped in such a way that the medical benefit as well as the protection of personal genome data are guaranteed. The creation of comprehensive databases, which also take into account the issues of genetically defined subpopulations, for the interpretation of disease-relevant sequence variants plays a key role here. The accompanying analysis of the opportunities and risks of genetic diversity and their importance for genetic interventions (genome surgery) should be the subject of genetic testing research.

In addition to the HTS-based diagnosis of individual genetic variants, what are known as single-cell omics technologies (SCOTs) open up completely new perspectives for cell- and tissue specific functional genetic testing. Special mention should be made here of the opportunities for precisely measuring the gene activities of single cells using HTS of their transcripts that covers all genes. Together with further modern HTS technologies that facilitate the identification of spatial structures in the cell nucleus (4D nucleomes) or mapping right down to the precise base of epigenetic modifications (epigenomics), SCOT will take functional genetic testing to a fundamentally new level. Single-cell technologies are currently undergoing an extremely fast technical development (in terms of their precision and their quantitative throughput). However, they will soon reach a standard which will place them in the application area of clinical research. The future of human genetic testing undoubtedly lies in the interface between genome sequencing and functional genomics which builds on single-cell analyses.

The opportunities and developments of HTS-based diagnosis are advancing rapidly. Single-cell technologies, epigenomics and 4D nucleome research are examples which should be highlighted here. They furnish supplementary functional-informative data for cell-specific precision diagnosis. Know-how in dealing with epigenomics, 4D nucleomes and single-cell technologies is available in Germany. Germany should participate in an extensive manner in research into the new opportunities which are opening up here in order to smooth the path for comprehensive genetic testing and functional genomics.

3.4 RECOMMENDATIONS FOR ACTION ON SOMATIC GENE THERAPY

Technology development and application

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. The successes in cancer immune therapy with what are known as CAR-T cells and the development of efficient genome surgery techniques (CRISPR/Cas9) are examples of ground-breaking results in recent years. Although several clinical applications of somatic gene therapy have since been licensed, this must still be seen as an experimental therapeutic method which is primarily developed in the framework of clinical trials.

Preclinical 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 single 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 in each case. Efficient gene transfer methods are of the utmost relevance for the clinical use of somatic gene editing, too. 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 disorders) 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) where the first approvals of genetic drugs have been observed. There are international, often multicentric phase II and III clinical trials in all areas, which analyse the efficiency of gene therapy. Successful efficiency trials (in particular phase lll) are the precondition for the clinical approval of new therapies. One clear indication of the clinical successes of gene therapy was the (re)appearance of pharmaceutical companies in this field from 2010 onwards.

Research in Germany

Overall, Germany has been able, by and large, to maintain its leading role in the field of gene therapy research. This is reflected not least in its decisive contributions to the development of genome editing techniques (TALEN, CRISPR/Cas9). The promotion of several collaborative projects by national sponsors like DFG (German Research Foundation) and BMBF (German Federal Ministry of Education and Research) was 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 safety research.

Clinical trials in Germany

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. At the present time by far the lion's share of gene therapeutic studies are being conducted in the USA, China and Great Britain. Likewise in the cumulative ranking of gene therapy studies conducted and approved since 1990, Germany will lose its third place (behind USA and Great Britain) probably before the end of 2018.

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 therapeutic approaches. Taken together, these negative factors seem to be adding up and turning into a significant obstacle to the practical implementation of innovations from academic gene therapy research in Germany, as recently demonstrated in the case of genome editing, too. The IAG, therefore, recommends putting in place structured programmes to promote the clinical translation of innovative cell and gene therapeutic approaches.

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 lesser the therapeutic urgency of an intervention, the greater the importance 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 more in-depth 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 expected during the experimental phase.

Indeed, according to the knowledge currently available it cannot be guaranteed that modifications to the genome will have no side effects. Based on current developments, for instance, in the field of induced pluripotent stem cells and their ability to differentiate into germline cells, it must however be assumed that it would already be possible to get round the ban on germ line therapy technically. This, too, underpins the need already outlined above for a revision of the Embryo Protection Act.

3.5 RECOMMENDATIONS FOR ACTION ON AGRICULTURAL BIOTECHNOLOGY

Technology development and application

The steady increase in the cultivation of genetically modified (transgenic) varieties around the world is still mainly attributable 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 runs contrary to what is happening in Germany where there is no longer any commercial cultivation of transgenic plants (see below: Research in Germany). From the international angle, the research area of agricultural biotechnology is continuing to develop in an extremely dynamic manner. This also applies to basic research with no field trials in Germany. If German scientists want to carry out field trials with transgenic plants they currently do this abroad.

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 resistances and herbicide tolerances). Given the advances in knowledge about biological processes and their

underlying genetic foundations, the breeding objectives have also become more differentiated. They encompass drought and salt tolerance as well as insect and pathogen resistances, improved nutrient utilisation, higher yields and quality improvements in conjunction with the provision of raw materials, drugs (what are known as plant-made pharmaceuticals) and second generation biofuels.

These and other future-oriented applications of agricultural biotechnology, like improved nutrient composition and nutrient utilisation efficiency or the optimisation of crops for cultivation in developing and newly developed countries, should be publicly funded and further developed in Germany. In this context public funding ensures that research objectives can also be formulated and addressed which are not dominated by industrial profit maximisation.

Genome sequencing of plants

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. This, in turn, benefits plant breeding. Thanks to major support from the BMBF, too, Germany is active in this field in the establishment of internationally visible and competitive phenotyping platforms.

So as not to lose touch with rapidly advancing (crop) plant research on the international level and in order to actively develop this further, Germany should also make a major commitment in future in the field of plant genome research. This not only applies to research on "classic" crop varieties which need to be further developed in terms of breeding also from the angle of climate change but also to research on what are known as "orphan crops" which play, for instance, an important nutritional role in specific less developed countries (e.g. Teff in Ethiopia).

Furthermore, Germany should participate in international genomics, proteomics and metabolomics studies which serve the purpose of recording the global biodiversity and the breeding and genetic engineering development of novel, future crop varieties. Here, Germany can not just maintain its currently clearly visible position in plant genome research but beyond this also be a pioneer in terms of future developments.

Genome editing of plants

There are now many different new methods which facilitate 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 modifications using enzymes which can recognise and cut defined DNA sequences. Drawing on new molecular biological methods (TALENs, CRISPR-Cas9, chimeraplasts) the hereditary information can also be modified in such a way that no transgenic plants (i.e. plants containing alien genes) are created. Furthermore, it is now possible to change a plant's hereditary information in a targeted manner without having to cut it beforehand using a nuclease. This is done with the help of a technologically enhanced Cas9 protein that leads to enzymatic modification of individual DNA bases. The DNA modifications brought about by this are similar to those which can be achieved through classical chemical mutagenesis, for instance using the chemical EMS (ethyl methanesulfonate). Whereas, however, traditional EMS mutagenesis modifies hereditary information in a completely uncontrolled manner, which can lead to undesirable or even risky modifications, modifications using the novel Cas9 variants are far more specific. The availability of these new genome editing techniques 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). Consequently, 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 making any genetic modifications to the plants.

Germany should extensively drive forward the development of genome editing technologies, particularly for crop breeding. The BMBF initiative to promote the further development of existing genome editing technologies is to be clearly backed. In future too, Germany must provide sufficient funding for this.

Research in Germany

Germany is one of the leading countries in the field of plant research, 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 intentional destruction of plants in field trials. With all due respect for critical stances on agricultural biotechnology, the wilful destruction of field trials is neither a legitimate form of protest nor is it acceptable in a country 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 human resources know-how in the field of agricultural biotechnology must be safeguarded as the driver of future innovations in the long term in Germany. Efforts must also be made to ensure 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. The intentional destruction of fields must be declared clearly illegal and pursued with all the legal means of a country based on the rule of law.

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 gene technology in the food sector certainly also depends on the further development of products in the field of agricultural biotechnology and the demand for products. 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 very definitely being used in the food sector in Germany too, for instance as food additives from genetically modified micro-organisms or feed from genetically modified plants. Here, marketing for end consumers is restricted, quite intentionally, to products which are not governed by mandatory labelling.

Future importance

The wide range of methods and applications available today and the scientific successes chalked up in recent years 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.

Modifications to the hereditary information of plants are the foundation for any breeding progress. Traditional gene technological methods serve this purpose as do the new genome editing techniques. Germany should help to ensure there is a technological basis for the use and further development of these methodological approaches. Here the regulatory framework conditions should also be put in place in such a way that technological progress is not blocked without any justification.

Risk assessment

Abstract objections to the safety of agricultural biotechnology cannot be advanced as the main argument against the use of transformation techniques in plants. After more than two decades of their use there is no scientific 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 within the framework of

the approval of genetically modified plants in each individual case.[5] 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 pointers to a threat to nature or man. When the political decision-making process adopts other criteria, then this should be made transparent.

3.6 RECOMMENDATIONS FOR ACTION ON SYNTHETIC BIOLOGY

Objectives and current status of research

In synthetic biology, biology is seen as an engineering science with the long-term goal of building cells and their components – hereditary information, proteins, regulatory networks and more – from standardised biological or chemical constructs or of modifying existing cells by using them in such a way that new life forms are created with new traits. The individual objectives pursued in synthetic biology are extremely diverse and include, inter alia, potential applications in industrial biotechnology, human medicine, plant biotechnology and environmental biotechnology. 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 engineering, 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 stabilisation of genomes for instance by removing recombination hotspots, channelling methods of specific functions or processes, and the development of orthogonal biochemical systems (i.e. systems which assume special functions within cells without destroying endogenic functions or being influenced by them). Bottom-up

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

approaches, in contrast, produce synthetic systems from individual chemical or biological components by gradually increasing complexity. Protocell research is a prominent example of this. So far, it has mainly perpetuated the tradition of earlier work on self-organising chemical systems. Research is indeed still very far away from "creating life in the laboratory" although significant methodological progress has 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. From the global perspective synthetic biology is developing at an exceedingly fast pace in some countries (for instance in the USA, UK). Given the major application potential of synthetic biology Germany should step up its commitment to this research direction in order to promote future innovations in this field from Germany.

Biosafety aspects

The reliable safeguarding of biological safety is an important aspect of research in the field of synthetic biology for field applications. By contrast, for laboratory applications (contained use) the safety standards which have proved their worth for decades in conjunction with work involving genetically modified organisms (GMOs), will be sufficient for at least the foreseeable future. Several biosafety systems have been developed to minimise any potential risks linked to the intentional release of bacteria or other microorganisms. They endeavour, inter alia, to thwart the survival of microorganisms outside the laboratory or both horizontal and vertical gene transfer[6] between synthetic and natural organisms. Genetic systems which prevent the spread of synthetic organisms in nature include, inter alia, what are known as auxotrophies. Here the growth of synthetic cells is dependent on certain compounds which the cells cannot synthesise themselves. Ideally, these are compounds which do not occur in nature. The prerequisite for the prevention of horizontal gene transfer (HGT) is the self-destruction of genetic information. Several mechanisms are available for this. Furthermore, the concept of the "genetic firewall" is seen as another option for preventing the transfer of information from transgenic species. A minimum genome approach offers, in addition, the

6 Gene transfer both via evolutionary lineage of an organism to its progeny (vertical) but also from one organism to another existing organism (horizontal) should be prevented.

opportunity to reduce a cell's genome to its most essential genes which means that it will only be able to survive under laboratory conditions. Furthermore, the switch to cell-free systems without any capacity for replication could be viewed as the ultimate biosafety system.

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 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 non-natural 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.[7]

Risk assessment

Thanks to the putting in place of a combination of various precautions, accidents with genetically modified organisms have been successfully prevented over the last four decades. The handling of genetically modified organisms is very strictly controlled, inter alia on ecological and health grounds. The broad spectrum of methods – auxotrophies, self-destruction mechanisms, genetic firewall, cells with

7 Ethical questions concerning synthetic biology are discussed in detail in Köchy/Hümpel (2012).

minimum genomes – described above constitutes a solid foundation for synthetic biology when it comes to guaranteeing biosafety.

Despite all these highly developed mechanisms the responsible and careful handling of genetically modified organisms is the first step and the most efficient way of maintaining high biosafety standards. In the event of the unintended release of genetically modified micro-organisms, several mechanisms should, however, be available to prevent the spread of the modified cells or their genetic information into the environment.

3.7 IMPORTANCE OF INTERDISCIPLINARY RESEARCH

The development of gene technologies is continuing its very fast-paced advance. Their methods are taking on increasing scientific and economic importance for varying applications and areas of life. In this context the boundaries between disciplines are becoming increasingly blurred. The diverse nature of the social, political, ethical and legal questions which result from (possible) applications means that there has to be interdisciplinary cooperation between various areas of science. This is the only way of generating understanding for the different perspectives of research and applications. An exchange is the only way of guaranteeing that as many as possible of the relevant questions are taken into account. In addition, research on and the use of genetic engineering methods have far-reaching consequences for the society in which we live. Conversely, society also exerts a major influence on the field of research by means of its fundamental needs, its rejection or its approval. Because of this mutual exercise of influence and, if possible, early, transparent and objective discussion between science and the public at large is of key importance for the further development of gene technologies.

Interdisciplinary research on the social, ethical and legal aspects, which accompanies natural scientific research on gene technologies, is the foundation for an exchange both amongst the sciences and with the public at large. Interdisciplinary research will become increasingly important particularly against the backdrop of the current groundbreaking developments and the growing importance of a public debate about new technologies and their normative evaluation. It should, therefore, be given increased support.

PUBLIKATIONEN DER INTERDISZIPLINÄREN ARBEITSGRUPPE *GENTECHNOLOGIEBERICHT*

PUBLICATIONS OF THE INTERDISCIPLINARY RESEARCH GROUP *GENE TECHNOLOGY REPORT*

BÜCHER BOOKS

Hucho, F. et al. (Hrsg.) (2018): **Vierter Gentechnologiebericht**. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden.

Zenke, M. et al. (Hrsg.) (2018): **Stammzellforschung**. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Nomos, Baden-Baden. Unter: https://www.nomos-elibrary.de/10.5771/9783845287720.pdf [03.07.2018].

Walter, J./Hümpel, A. (Hrsg.) (2017): **Epigenetik**. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden.

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

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2013): **Grüne Gentechnologie**. Aktuelle wissenschaftliche, wirtschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. 3. neubearb. u. erg. Aufl. Forum W, Limburg.

Köchy, K./Hümpel, A. (Hrsg.) (2012): **Synthetische Biologie**. Entwicklung einer neuer Ingenieurbiologie? Forum W, Dornburg.

Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.) (2011): **Gentherapie in Deutschland**. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. 2. akt. u. erw. Aufl. Forum W, Dornburg.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2009): **Zweiter Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Forum W, Dornburg.

Engelhard, M. et al. (2009): **Genetic Engineering in Livestock**. Springer, Berlin, Heidelberg.

Hucho, F. et al. (2008): **Gentherapie in Deutschland**. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Forum W. Dornburg.

Schmidtke, J. et al. (Hrsg.) (2007): **Gendiagnostik in Deutschland**. Status quo und Problemerkundung. Supplement zum Gentechnologiebericht. Forum W, Limburg.
Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2007): **Grüne Gentechnologie**. Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Wirtschaft. Spektrum, München.

Wobus, A. M. et al. (Hrsg.) (2006): **Stammzellforschung und Zelltherapie**. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. Spektrum, München.

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

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

Köchy, K. et al. (Hrsg.) (2002): **Gentechnologie als Wirtschaftsfaktor**. Spektrum, Heidelberg, Berlin.

KURZFASSUNGEN SUMMARIES

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2018): **Vierter Gentechnologiebericht**. Bilanzierung einer Hochtechnologie. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2018): **Stammzellforschung**. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2017): **Epigenetik**. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2015): **Dritter Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

Reich, J. et al. (Hrsg.) (2015): **Genomchirurgie beim Menschen**. Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Analyse der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. BBAW, Berlin.

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2013): **Grüne Gentechnologie**. Aktuelle wissenschaftliche, wirtschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2012): **Synthetische Biologie**. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie? Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2011): **Gentherapie in Deutschland**. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2009): **Zweiter Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

Beier, H. et al. (2009): **Neue Wege der Stammzellforschung**. Reprogrammierung von differenzierten Körperzellen. Hg v. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin. Unter: http://www.bbaw.de/service/publikationen-bestellen/manifeste-und-leitlinien/BBAW_Stammzellforschung.pdf [26.06.2018].

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2008): **Gentherapie in Deutschland**. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Zusammenfassung. BBAW, Berlin.

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2007): **Gendiagnostik in Deutschland**. Status quo und Problemerkundung. Zusammenfassung. BBAW, Berlin.

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2005): **Gentechnologiebericht**. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Kurzfassung. BBAW, Berlin.

SONSTIGE PUBLIKATIONEN OTHER PUBLICATIONS

Fehse, B. et al. (2018): **Debatte 19 – Die Gentechnologie in der Gesellschaft: Von großen Versprechungen, hohen Erwartungen und Missverständnissen**. Streitgespräche in den Wissenschaftlichen Sitzungen der Versammlung der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften am 01. Dezember 2017. Hg. v. Grötschel, M., Berlin. Unter: http://www.bbaw.de/publikationen/neuerscheinungen/pdf/Debatte-Heft-19 [26.06.2018].

Zenke, M. (Hrsg.) (2017): **Special Issue: Stem cells**. From biomedical research towards clinical applications. In: Journal of Molecular Medicine 95(7). Unter: https://link.springer.com/journal/109/95/7/page/1 [03.07.2018].

Ropers, H. H. et al. (2013): **Stellungnahme zu den neuen Sequenzierungstechniken und ihren Konsequenzen für die genetische Krankenversorgung**. Hg. v. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin. Unter: http://www.bbaw.de/publikationen/stellungnahmen-empfehlungen/Stellungnahmen-Gendiagnostik.pdf [19.06.2018].

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2003): **Positionen der philosophischen Ethik zur Frage des Klonens**. Infoblatt. Berlin.

IAG *Gentechnologiebericht* (Hrsg.) (2002): **Datenbanken zur Molekularbiologie und Genetik**. Infoblatt. Berlin.

MITGLIEDER DER INTERDISZIPLINÄREN ARBEITSGRUPPE *GENTECHNOLOGIEBERICHT*
MEMBERS OF THE INTERDISCIPLINARY RESEARCH GROUP *GENE TECHNOLOGY REPORT*

Prof. Dr. Martin Korte* (Sprecher der IAG)
TU Braunschweig, Institut für Zelluläre Neurobiologie

Prof. Dr. Ferdinand Hucho* (Stellvertretender Sprecher der IAG)
Freie Universität Berlin, Institut für Chemie und Biochemie

Prof. Dr. Heiner Fangerau
Universität Düsseldorf, Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin

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. Bernd Müller-Röber*
Universität Potsdam, Institut für Biochemie und Biologie

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

* Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Diese Broschüre fasst folgende Publikation zusammen:

This booklet summarises the following publication:

Hucho, F. et al. (Hrsg.) (2018): Vierter Gentechnologiebericht.
Bilanzierung einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden.

Open Access abrufbar unter: www.nomos-elibrary.de/10.5771/9783845293790

ISBN: 978-3-939818-81-6