

*Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht:*

*Sina Bartfeld, Stephan Clemens, Tobias J. Erb, Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Ferdinand Hucho, Martin Korte, Stefan Mundlos, Jens Reich, Silke Schicktanz, Jochen Taupitz, Jörn Walter, Eva C. Winkler und Martin Zenke*

# Handlungsempfehlungen zu den Themenfeldern der IAG *Gentechnologiebericht*

Die Gentechnologien bergen auch 20 Jahre nach der Gründung der IAG *Gentechnologiebericht* eine gesellschaftliche Sprengkraft, bedingt durch eine hohe wissenschaftliche Dynamik, die immer stärker von der Grundlagenforschung in die Anwendung dringt. Neue Methoden, z. B. des Genome-Editing, 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 Stammzell- und Organoidforschung, die Epigenetik, die Gendiagnostik, die Einzelzellanalytik, die somatische Genterapie, die Grüne Gentechnologie und die synthetische Biologie. Nach 20 Jahren Laufzeit der IAG werden im Folgenden die aktuell als zentral angesehenen Entwicklungen und darauf bezogene Handlungsempfehlungen für die genannten Themenbereiche zusammengefasst.<sup>2</sup>

## **1. Handlungsempfehlungen zur Stammzellforschung**

### *Bedeutung der Stammzellforschung*

Die Stammzellforschung ist nach wie vor ein besonders dynamisches und zukunfts-trächtiges Forschungsgebiet mit maßgeblichem Einfluss auf Entwicklungsbiologie, biomedizinische Grundlagenforschung, regenerative und personalisierte Medizin, Gen- und Biotechnologie. Das Besondere an Stammzellen – im Unterschied zu anderen Zellen in unserem Körper – ist, dass sie sich erstens fast unbegrenzt teilen und vermehren sowie zweitens spezialisierte und je nach Stammzelltyp unterschiedliche Zellen bilden können.

---

<sup>2</sup> Die hier vorgestellten Handlungsempfehlungen basieren auf den Handlungsempfehlungen des „Vierten Gentechnologieberichts“ (Hucho et al., 2018) sowie der Stellungnahme zur Einzelzellanalyse (Walter/Schickl, 2019) und dem Themenband zu Organoiden (Bartfeld et al., 2020). Für den vorliegenden „Fünften Gentechnologiebericht“ wurden sie von der IAG *Gentechnologiebericht* neu bearbeitet und aktualisiert.

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 (die befruchtete Eizelle [Zygote] und die embryonalen Zellen bis zum 8-Zellstadium [beim Menschen]) 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.

Die Gewinnung von aus Stammzellen abgeleiteten therapeutisch nutzbaren Zellen ist nach wie vor ein zentrales Anliegen der Stammzellforschung. Dieses wird in zunehmendem Maße bei pluripotenten Stammzellen (hES- und hiPS-Zellen) und bei aus pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Zellprodukten umgesetzt, die unmittelbar zur Behandlung verschiedener Krankheiten, für Krankheitsmodelle, toxikologische Tests und Studien zur Medikamentenwirksamkeit genutzt werden.

*Die Stammzellforschung hat durch die neuen Techniken, patienten- und krankheitsspezifische Stammzellen aus normalen Körperzellen künstlich herstellen zu können, einen enormen Entwicklungsschub bekommen. Damit ergeben sich neue Chancen für die regenerative und personalisierte Medizin, Gen- und Biotechnologie. Eine exzellente Grundlagenforschung und kliniknahe Forschung sind der Schlüssel für eine erfolgreiche Translation von stammzellbasierten Verfahren in Medizin, Gen- und Biotechnologie, und sollten daher gezielt und langfristig gefördert werden.*

### *Genome-Editing von Stammzellen*

Genome-Editing bezeichnet Verfahren, bei denen einzelne DNA-Abschnitte, aber auch größere Genbereiche aus dem Genom, möglichst gezielt modifiziert werden. Genome-Editing ist im Zusammenhang mit Stammzellen besonders relevant: In einem mehrstufigen Verfahren können Stammzellen in Zellkultur zuerst mithilfe von Genome-Editing-Verfahren verändert, dann vermehrt und in einem nächsten Schritt in den gewünschten Zelltyp differenziert werden. Genome-Editing wird u. a. für die Herstel-

lung von Krankheitsmodellen für die Medikamentenentwicklung genutzt. Auch ist die Rückführung von gentechnisch modifizierten Stammzellen in den Körper im Rahmen somatischer Gentherapien grundsätzlich möglich und wird zurzeit klinisch erprobt.

Neben genetischen Veränderungen spielen epigenetische Prozesse eine fundamentale Rolle für die Stammzellbiologie, bspw. bei der Ausbildung eines nachhaltigen funktionalen Gedächtnisses von Körperstammzellen und auch bei der Ausbildung der Pluripotenz in hES-Zellen und iP5-Zellen. Daher sollte ein epigenetisches Monitoring genutzt werden, um die Qualität von Stammzellen und deren Differenzierungspotenzial zu beurteilen.

*Die neuen Techniken des Genome-Editing sollten konsequent und langfristig erforscht werden, da sie neue Möglichkeiten zur patientenspezifischen Therapie und Medikamentenentwicklung (personalisierte Medizin, Präzisionsmedizin) für bislang nicht oder nur schwer therapierbare Erkrankungen erwarten lassen. Gleichzeitig sollten Sicherheits- und Risikoaspekte möglicher Anwendungen des Genome-Editing gründlich untersucht werden, da nur so eine fachkompetente Beurteilung und Abwägung der Chancen und Risiken erfolgen kann.*

#### *Therapeutische Anwendungen humaner pluripotenter Stammzellen*

Die klinische Anwendung von aus humanen pluripotenten Stammzellen gewonnenen Zellen im Rahmen regenerativer Therapien ist nach wie vor ein erklärtes Ziel der Stammzellforschung. Hier hat in den vergangenen Jahren die Anzahl klinischer Studien weltweit deutlich zugenommen, bei denen aus pluripotenten Stammzellen (hES- und hiPS-Zellen) abgeleitete Zellen genutzt werden. Dies beinhaltet sowohl einen Anstieg bei der Anzahl an klinischen Studien als auch ein erweitertes Spektrum der aus pluripotenten Stammzellen erhaltenen Zelltherapeutika. Die Mehrzahl der weltweit durchgeführten klinischen Studien verwendet aus hES-Zellen abgeleitete Zellprodukte. Eine über klinische Studien hinausgehende Anwendung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen für therapeutische Zwecke ist in Deutschland verboten, da das Stammzellgesetz eine Nutzung importierter hES-Zellen nur für Forschungszwecke erlaubt. Grundlage dieses Forschungsvorbehalts war der wissenschaftliche Kenntnisstand zu pluripotenten Stammzellen des Jahres 2002 und damit zu einer Zeit, in der die medizinisch-therapeutische Anwendung pluripotenter Stammzellen (und daraus abgeleiteter Zellprodukte) schwer vorstellbar war. Durch den Forschungsvorbehalt des Stammzellgesetzes fehlt die Perspektive, in Deutschland aus hES-Zellen abgeleitete Zellprodukte in der klinischen Routine therapeutisch einsetzen zu können. Dies ist der entscheidenden

de Grund, weshalb klinische Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zelltherapeutika in Deutschland nicht durchgeführt werden.

*Es steht zu erwarten, dass die derzeit weltweit durchgeführten klinischen Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellprodukten in absehbarer Zeit in erfolgreiche Therapien münden werden. Der Gesetzgeber in Deutschland sollte Patientinnen und Patienten im Inland – allein schon wegen ihres Grundrechts auf Leben und körperliche Unversehrtheit – diese Therapien nicht vorenthalten.*

### *Ungeprüfte Stammzelltherapien*

Ungeprüfte Stammzelltherapien sind 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 Patientinnen und Patienten nachgefragt und über das Internet international kommerziell angeboten. Die sich aus ungeprüften Stammzelltherapieangeboten ergebende Problematik wird in zunehmendem Maße international und national von in diesem Bereich Forschenden wahrgenommen und diskutiert. Die Internationale Gesellschaft für Stammzellforschung (International Society for Stem Cell Research, ISSCR), das Deutsche Stammzellnetzwerk (German Stem Cell Network, GSCN) und das Stammzellnetzwerk NRW haben webbasierte Informationsplattformen eingerichtet, auf denen sich Patientinnen und Patienten über zugelassene Stammzelltherapien und Risiken ungeprüfter Stammzelltherapien informieren können.

*Wir sehen mit Besorgnis die in zunehmendem Maße international angebotenen ungeprüften Behandlungsangebote mit Stammzellen. Diese Angebote beziehen sich auf das Regenerationspotenzial von Stammzellen und wollen Menschen in häufig verzweifelten Lebenssituationen ansprechen. Wissenschaftlich fundierte Informationsangebote für Patientinnen und Patienten über klinisch geprüfte Behandlungsmöglichkeiten mit Stammzellen sollten daher vorgehalten und langfristig gefördert werden.*

### *Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen*

Die Forschung an hES-Zellen wird in Deutschland aufgrund der Herkunft der Zellen nach wie vor als ethisch problematisch angesehen; 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. So verbietet z. B. die sogenannte Stichtagsregelung den Import und die Verwendung international häufig benutzter neuerer Stammzelllinien, die nach dem 01.05.2007 gewonnen wurden (wie z. B. sogenannter „naiver“ hES-Zellen für die Forschung oder sogenannter „clinical-grade“ hES-Zell-Linien für die klinische Anwendung). Die einmal erfolgte Verschiebung des Stichtags hat die Probleme, die aus der Beschränkung auf (mittlerweile mindestens 14 Jahre) alte Zelllinien entstehen, kaum entschärft. Zudem hat sich die in Deutschland gängige Annahme, dass die Forschung mit hiPS-Zellen eine ausreichende 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 im Vergleich miteinander untersucht.

*Die Forschung mit hES-Zellen ist in absehbarer Zeit nicht durch die Forschung an hiPS-Zellen zu ersetzen. Es handelt sich vielmehr um einander 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 Stammzellforscherinnen und -forscher notwendig. Die aus dem StZG resultierenden Beschränkungen der Forschungsfreiheit 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 von hES-Zellen und von aus hES-Zellen abgeleitete Zellprodukten ist problematisch. Sie führt zudem zu rechtlichen Inkonsistenzen mit den Regelungen in fast allen EU-Mitgliedsstaaten, die Forschung an hES-Zellen und in vielen Mitgliedstaaten auch die kommerzielle Verwendung hES-Zell-basierter Verfahren und Produkten erlauben. Dem entwickelten Verfahren vorausgehende Geschehen (z. B. die Zerstörung von Embryonen) oder auch nachfolgende Aspekte (z. B. eine zu missbilligende potenzielle zukünftige Verwendungen) sollten nicht Gegenstand der Patentierungsregelung sein, sondern den dafür maßgeblichen anderen rechtlichen Regelungen (bspw. zur Forschung und Kommerzialisierung) unterfallen.*

## **2. Handlungsempfehlungen zur Organoidtechnologie**

### *Aus Stammzellen abgeleitete Organoide*

Organoide sind dreidimensionale, organähnliche Zellverbände, bei denen sich verschiedene Zelltypen so organisiert haben, wie es näherungsweise für das entsprechende Organ im Körper typisch ist. Sie weisen dabei drei Merkmale auf: Selbstorganisation, Vielzelligkeit und Funktionsfähigkeit. Die Bandbreite der Organe, die mit Organoiden erforscht werden können, wächst rapide an und umfasst u. a. Gehirn, Darm, Niere, Magen, Pankreas, Lunge, Leber, Prostata, Speiseröhre, Gallenblase und den weiblichen Reproduktionstrakt sowie daneben auch den Embryo (sogenannte Embryoide).

Organoide werden entweder aus pluripotenten Stammzellen (hES- oder hiPS-Zellen) oder aus gewebespezifischen adulten Stammzellen gezüchtet. Die verwendeten Körperzellen können dabei sowohl von gesunden als auch von erkrankten Spenderinnen und Spendern stammen. Während bei der Kultivierung von adulten Stammzellen die natürliche Umgebung im Gewebe der jeweiligen Stammzelle nachgeahmt wird, muss bei pluripotenten Stammzellen in vitro eine Reihe von Entwicklungsschritten imitiert werden. Dafür wird in der Forschung das Wissen über die Embryonalentwicklung genutzt. Aus pluripotenten Stammzellen abgeleitete Organoide sind komplexer und heterogener als aus adulten Stammzellen abgeleitete. Pluripotente Stammzellen können dadurch zu so unterschiedlichen Organoiden wie Darmorganoiden, Hirnorganoiden und Embryoide differenziert werden. Daher resultieren für beide Technologien auch jeweils andere ethische und rechtliche Überlegungen.

*Die Organoidtechnologie ist noch relativ neu und es ist zu erwarten, dass der zunehmende Erkenntnisgewinn zu neuen Anwendungen in der Biotechnologie, Biomedizin und in der Klinik*

*führen wird. Die Forschung an Organoiden als Krankheitsmodelle und biotechnologische Testsysteme (einschließlich Organs-on-a-Chip) sollte daher gezielt gefördert werden.*

### *Die Bedeutung der Organoidtechnologie für die Biomedizin*

Der Einsatz von Organoiden ist für verschiedene Bereiche der Lebenswissenschaften vielversprechend. In der Grundlagenforschung können etwa die Steuerung der Organentstehung im Körper, die Zelldifferenzierung und die Stabilität von Geweben und Organen untersucht werden. Dies gilt gerade auch für Gewebe, die in vivo bislang nicht oder nur schwer zugänglich waren, wie z. B. Hirngewebe. Embryoide bieten außerdem eine Möglichkeit, embryonale Entwicklungsprozesse auf Basis von Stammzellen in vitro nachzubilden und so der Forschung zugänglich zu machen. Ein großer Vorteil von Organoiden gegenüber zweidimensionalen Zellkulturen liegt darin, dass sie viele (idealerweise alle) Zelltypen enthalten, aus denen das Organ in vivo besteht. So können komplexe Vorgänge wie die Interaktion zwischen Zellen besser erforscht werden. Oft bilden Organoide auch krankheitsspezifische Merkmale besser ab als zweidimensionale Zellkulturen und zum Teil auch besser als Tiermodelle, was einen entscheidenden Vorteil zu bisherigen Krankheitsmodellen darstellt.

Ein möglicher klinischer Anwendungsbereich ist bspw. die Begleitdiagnostik im Sinne der personalisierten Medizin: Die Wirksamkeit eines Medikaments kann so direkt an aus patientenspezifischen Stammzellen abgeleiteten Organoiden getestet werden. In den Niederlanden ist eine organoidbasierte patientenspezifische Therapie bereits integraler Bestandteil der Behandlung von Mukoviszidose, und die Kosten für die Organoiddiagnostik werden dabei von den Krankenkassen übernommen. Organoide gewinnen auch in der Krebsforschung an Bedeutung. An Tumororganoiden können z. B. breit angelegte Screenings auf neue Krebsmedikamente durchgeführt werden. Daneben könnte die Entwicklung von Tumororganoiden einer Patientin oder eines Patienten zukünftig die Erprobung einer individualisierten Therapie oder sogar auch die individuelle Resistenzbildung gegen bestimmte Krebsmedikamente erforschbar machen.

*Durch die Möglichkeit der Nutzung von Organoiden als individuelle Krankheitsmodelle hat die Organoidtechnologie ein hohes Potenzial für die personalisierte Medizin. Auch allen Mukoviszidose-Patientinnen und -Patienten in Deutschland sollte alsbald eine organoidbasierte personalisierte Medizin zugänglich gemacht werden. Translationale Forschung und klinische Studien mit anderen organoidbasierten personalisierten Therapien, bspw. in der Krebstherapie, sollten gezielt gefördert werden.*

*Da die für die Kultivierung von Organoiden wichtige dreidimensionale Matrix bisher nicht nach den Maßstäben der für die Anwendung am Menschen relevanten guten Herstellungspraxis (GMP) produziert wird, sind Transplantationen von Organoidmaterial in den Menschen noch ausgeschlossen. Die Suche nach alternativen Matrizes, die nach GMP-Standard produziert werden können, sollte daher durch geeignete Förderinstrumente unterstützt werden.*

Bevor ein Medikament am Menschen getestet werden kann, muss untersucht werden, ob das Medikament potenziell toxisch für die Patientin oder den Patienten ist. Dafür werden bisher Tiermodelle verwendet; eine Ergänzung oder sogar Alternative könnten Medikamententests an Organoiden aus Biobanken sein. Bei präklinischen Wirksamkeits- und Toxizitätstests werden neue Medikamente vor einem Einsatz am Menschen an Organoiden derjenigen Organe getestet, die für die Stoffwechselung von Medikamenten eine zentrale Bedeutung haben wie Darm, Leber und Niere. Eine solche Verwendung erfolgt direkt an menschlichen Zellen und könnte letztlich auch den Einsatz eines Teils der Tierversuche für diese Tests verringern, wenn nicht sogar ersetzen. Die Aussagekraft von Organoidtests im Vergleich zu Tierversuchen für die Wirkung eines Medikaments in Patientinnen und Patienten wird derzeit erforscht. Für Medikamententests vielversprechend ist auch die sogenannte Organ-on-a-Chip-Technologie, bei der in Zukunft mehrere unterschiedliche Organoide auf einem Chip zu einer Art reduzierten „Mini-Körper“ miteinander verbunden werden könnten. Weiterhin können Organoide aus Biobanken verwendet werden, um bestehende Wirkstoffsammlungen nach neuen Medikamenten zu screenen oder Untergruppen von Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die selektiv auf eine Behandlung ansprechen. Dies ermöglicht einen spezifischeren Einsatz von Medikamenten. Auch bessere Modelle für Krankheiten sind eine Grundlage für pharmazeutische Forschung, bspw. um Wirkmechanismen von Medikamenten zu verstehen und zu optimieren.

*Es ist zu erwarten, dass sich Organoide sehr gut als Modelle für präklinische Wirksamkeits- und Toxizitätstests von Medikamenten eignen werden. Pharmazeutisch orientierte Grundlagenforschung und Kooperationen zwischen Forschung und Pharmaindustrie sollten daher eine gezielte Förderung erfahren.*

*Ethische und rechtliche Aspekte der Forschung an Organoiden*

Besonders da die menschliche Hirnentwicklung nicht adäquat in Tiermodellen verstanden werden kann, sind Hirnorganoiden eine wichtige Alternative; von der Forschung an ihnen sind zentrale Erkenntnisse über (Fehl-)Entwicklungen des menschlichen Gehirns und Krankheiten des Gehirns zu erwarten. Aktuell existierende Hirnorganoiden sind allerdings noch weit von einem komplexen, menschlichen Gehirn entfernt. Dennoch wird vielfach die Frage aufgeworfen, ob in Zukunft komplexere Hirnorganoiden oder miteinander fusionierte Organoiden verschiedener Hirnareale (sogenannte „Assembloide“) ein Bewusstsein entwickeln könnten, und wenn, wie ein solches messbar wäre und welche ethisch-rechtlichen Schutzansprüche dann daraus abzuleiten wären. Dies könnte sowohl Hirnorganoiden aus menschlichen als auch aus tierischen Zellen betreffen, wenn man davon ausgeht, dass auch viele höher entwickelte Tiere phänomenale Formen von Bewusstsein entwickeln. Vor dem Hintergrund, dass die Gehirnentwicklung in frühen Entwicklungsstadien des Menschen zudem als normatives Kriterium für den ethischen und rechtlichen Schutz von Embryonen *in vitro* und *in vivo* angesehen wird, stellt sich außerdem die Frage, ob Hirnorganoiden bzw. welche Entwicklungsstadien von Hirnorganoiden einem entsprechenden Schutz unterliegen müssten.

Es ist bisher weder theoretisch geklärt, welche Eigenschaften konkret unter den Begriff des Bewusstseins zu zählen sind (z. B. Selbstwahrnehmung, Empfindungs-/Leidensfähigkeit, Denken), noch praktisch, wie deren Vorhandensein zu messen wäre. Man sollte sich daher gemeinsam von neurowissenschaftlich-entwicklungsbiologischer und neurophilosophischer Seite um eine Schärfung und Differenzierung der Begriffe und Konzepte möglicher mentaler oder kognitiver Eigenschaften für Hirnorganoiden bemühen; diese Diskussion sollte dabei von einer möglichst realistischen, forschungsstandorientierten Einschätzung des zukünftig Möglichen ausgehen. Darauf aufbauend muss geklärt werden, ob und welche ethisch-rechtlichen Schutzansprüche für zukünftige menschliche und tierische Hirnorganoiden und ggf. auch Tiere, auf die diese übertragen werden, daraus abzuleiten wären.

*Nach derzeitigem Wissensstand ist Hirnorganoiden ein Bewusstsein und entsprechend ein Schutzanspruch unbedingt abzusprechen; selbst rudimentäre Formen von Bewusstsein werden Hirnorganoiden auch bei weiteren Fortschritten der Forschung auf absehbare Zeit nicht entwickeln können. Vor diesem Hintergrund stehen der grundrechtlich geschützten Wissenschaftsfreiheit abgesehen von Rechten der Spenderinnen und Spender der für die Herstellung der Hirnorganoiden verwendeten Ausgangszellen und abgesehen von Belangen des Tierschutzes, die beide gleichermaßen vom geltenden Recht hinreichend gewahrt sind, keine Belange*

*von verfassungsrechtlichem Gewicht gegenüber. Weitergehende Beschränkungen der Forschung an und mit Hirnorganoiden sind deshalb auf absehbare Zeit nicht zu rechtfertigen.*

Die Entstehung menschlichen Lebens ist bisher noch eine „Blackbox“ für die Forschung. Die Forschung an menschlichen Embryonen *in vitro* ist in vielen Ländern aus ethischen, religiösen oder kulturellen Gründen entweder verboten oder eingeschränkt. In den letzten Jahren wurden aus murinen und humanen pluripotenten Stammzellen komplexe, organisierte Strukturen gebildet, die sehr frühen Stadien von Embryonen ähnlich sind. Die Forschung an Maus-Stammzellen ist dabei erheblich weiter als die an humanen Stammzellen. Manche Forscherinnen und Forscher gehen davon aus, dass es in absehbarer Zeit möglich sein wird, Strukturen zu schaffen, die nicht mehr von einem Embryo unterscheidbar sind. Die neuen Entitäten werden u. a. als „synthetische Embryonen“, „Embryoide“ oder auch „Blastoide“ bezeichnet. Diese sollten nicht verwechselt werden mit den schon lange bekannten „Embryoid Bodies“, die als unstrukturierte Aggregate von differenzierten pluripotenten Stammzellen eine weniger komplexe und organisierte Vorstufe von Embryoiden bilden können. Aufgrund der Ähnlichkeit von Embryoiden mit menschlichen Embryonen werden jene derzeit in Übereinstimmung mit den rechtlichen Regularien vieler Länder zu menschlichen Embryonen nicht länger als 14 Tage kultiviert. Es ist aber eine offene Frage, wie Embryoide ontologisch einzustufen sind (so wie menschliche Embryonen oder anders?), wie sie entsprechend bezeichnet werden sollten und welcher normative Status ihnen zugeschrieben werden muss.

Die rechtliche Einordnung insbesondere von Embryoiden hängt davon ab, ob sie als menschliche Lebewesen mit einer Entwicklungsfähigkeit ähnlich der von menschlichen Embryonen eingestuft werden. Dann könnte ihnen unter Umständen Menschenwürde und Lebensschutz zuzuweisen sein. Ob sie schon *lege lata* vom Embryonenschutzgesetz erfasst werden, ist völlig ungeklärt. Jedenfalls rechtspolitisch ist zu überlegen, ob ein vergleichbarer rechtlicher Schutz wegen der im Vergleich zu natürlichen Embryonen andersartigen Art der Herstellung unter Vermeidung einer Befruchtung, wegen der Entstehung in einem völlig anderen Kontext als der Erzeugung von Nachkommen und ggf. auch wegen der Absicht, die Entwicklung der entsprechenden Entitäten in einem sehr frühen Stadium zu beenden, zu verneinen ist.

Die menschliche Embryonalentwicklung ist ein Forschungsfeld von zentraler Bedeutung für die Biomedizin. Embryoide bieten eine Möglichkeit, embryonale Entwicklungsprozesse auf Basis von Stammzellen *in vitro* nachzubilden und so der Forschung zugänglich zu machen. Momentan sind noch viele zentrale ethische wie rechtliche Fragen zum Umgang mit Embryoiden ungeklärt.

*Es müssen klare rechtliche Rahmenbedingungen für die Embryoidforschung geschaffen werden, die der Wissenschaftsfreiheit angemessen Rechnung tragen, und bestehende Gesetze zur Forschung an menschlichen Embryonen ihrerseits vor diesem Hintergrund überprüft werden. Dringend revisionsbedürftig ist z. B. das strikte Verbot der Forschung mit menschlichen Embryonen. Sie sollte in bestimmtem Umfang auch in Deutschland erlaubt werden, und zwar – nach erfolgter Zustimmung der biologischen Eltern – zumindest mit Embryonen, die zwar für Fortpflanzungszwecke erzeugt wurden, aber endgültig nicht mehr dafür verwendet werden und deshalb andernfalls verworfen werden. Es sollte auch eine zukünftig unter Umständen möglich werdende Nutzung von Embryoiden im Reproduktionskontext mit Bedacht und in Anbetracht des Wohls des dabei entstehenden Menschen explizit verboten werden.*

### **3. Handlungsempfehlungen zur Epigenetik**

#### *Allgemeine Bedeutung der Epigenetik*

Die Epigenetik ist ein bedeutendes Forschungs- und Anwendungsgebiet in den Lebenswissenschaften, das eine breite wissenschaftliche und öffentliche Aufmerksamkeit erlangt hat. Die Epigenetik umschreibt Mechanismen der Genregulation, die zusätzlich zur Genetik stattfinden. Alle Entwicklungs- und Vererbungsprozesse sind von epigenetischen Prozessen abhängig. Die diagnostische Nutzung epigenetischer Daten eröffnet tiefe Einblicke in die zellspezifischen Genprogramme und damit ein neues Verständnis für Prozesse der individuellen Entwicklung, Vorgänge des Alterns und der Erkrankung von Zellen. Epigenetische Daten haben eine fundamentale Bedeutung für weite Bereiche der Biomedizin, speziell für die funktionelle Interpretation individueller Genome sowie für die Erforschung und Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Verfahren.

*Die Nutzung und Weiterentwicklung epigenetischer Ansätze und Methoden sollten in biomedizinischen und biotechnologischen Forschungsansätzen eine hohe Priorität haben.*

#### *Epigenetik und individuelle Anpassung*

Die Epigenetik verändert unsere Sicht auf die genetische Bestimmtheit. Äußere Einflüsse wie Ernährung, Klima oder Schadstoffe können epigenetische Veränderungen und damit eine Modulation der Genaktivität verursachen. Zudem führen Alterung, aber auch psychosoziale und traumatische Ereignisse zu nachhaltigen epigenetischen Veränderungen. Epigenetische Studien eröffnen so eine neue Sichtweise auf Spielräu-

me genetisch bedingter Anpassung, der Persönlichkeitsausbildung und deren Veränderbarkeit. Vergleichende Studien zur Abschätzung des Einflusses von Umweltfaktoren auf die epigenetische Steuerung unserer Gene sind von grundlegender wissenschaftlicher und gesellschaftlicher Bedeutung. Sie sind wichtig für eine valide Abschätzung gesundheitlicher Risiken und umweltbedingter Risikofaktoren und sollten auf gut kontrollierten und standardisierten Proben und Verfahren aufbauen.

*Die Erforschung der Ursachen und Folgen epigenetischer Veränderungen im Rahmen kontrollierter, populationsbasierter Vergleichsstudien ist von großer lebenswissenschaftlicher und gesellschaftlicher Bedeutung und ein wichtiger Baustein für die Gesundheitsvorsorge. Derartige Studien sollten durch eine interdisziplinäre psychosoziale und ethische Begleitung ergänzt werden, um so über die Bedeutung möglicher Gesundheitsrisiken und die Problematik damit verbundener individueller Verantwortungszuschreibung zu reflektieren.*

#### *Epigenetische Vererbung*

Hinweise darauf, dass epigenetische Modifikationen über Generationen vererbt werden können, erweitern unser Verständnis der Genetik grundlegend. Bestimmte epigenetische Informationen, wie z. B. die „elterliche Prägung“ (Imprinting), können und müssen von Eltern an die Nachkommen vererbt werden. Zusätzlich kann es vereinzelt durch äußere Einflüsse zu vererbaren Vorgängen kommen, die über epigenetische Mechanismen gesteuert sind. Die genauen Ursachen und das Ausmaß solcher epigenetischer (transgenerationeller) Vererbungen sind für den Menschen und höhere Lebewesen (anders als bei Pflanzen) nach wie vor sehr unklar. Gleichwohl bestimmt die Möglichkeit derartiger Vererbung die öffentliche Debatte in der Epigenetik. Die bisherigen Daten bieten im Gegensatz zu dem in der Presse erweckten Eindruck nur wenige konkrete Hinweise.

*Da die potenzielle, generationsübergreifende Vererbbarkeit epigenetischer Prozesse eine Reihe von biologischen, gesellschaftlichen und gesundheitspolitischen Implikationen mit sich brächte, ist es dringend erforderlich, diese Thematik systematischer zu untersuchen mit dem Ziel, 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 einer personenbezogenen und zellspezifischen Diagnostik. Epigenetische Biomarker werden bereits für die Früherkennung und die differenzielle Diagnostik in der angewandten Krebsforschung, der Immunologie und der Stammzellforschung eingesetzt. Die gerade aufkommende Nutzung verschiedenster („multimodaler“) Einzelzellanalysetechniken in der Epigenetik eröffnet zudem extrem tiefgreifende Möglichkeiten für eine differenzielle Diagnostik erkrankter Zellen und eine personenbezogene Behandlung.

Die Umkehrbarkeit epigenetischer Prozesse bietet zudem neue Ansätze für medizinische Therapien und Präventionen. Im Bereich von klinischen Therapien und Interventionen werden breit epigenetisch wirkende Substanzen wirkungsvoll als Ergänzung für die Behandlung von Krebs und bestimmten Immunerkrankungen genutzt. Aufbauend auf CRISPR/Cas9-Methoden des Genome-Editing werden zunehmend neue Epigenome-Editing-Ansätze entwickelt mit dem Ziel, fehlerhafte epigenetische Programme ortsspezifisch und nachhaltig zu korrigieren.

*Die Entwicklung geeigneter Tests und Methoden für epigenetische Diagnoseverfahren sollte intensiv unterstützt werden. Gleiches gilt für die Entwicklung neuer Wirkstoffe und epigenetischer Therapieansätze und -verfahren, wie z. B. das Epigenome-Editing.*

*Epigenomforschung*

Die genaue Kartierung epigenetischer Modifikationen, die Epigenomforschung, eröffnet tiefe Einsichten in die komplexe „Grammatik“ der Gensteuerung menschlicher Zelltypen. Die Epigenomforschung nutzt neueste Sequenzierungsmethoden, um präzise epigenetische Muster gesunder und erkrankter Zellen umfassend und vergleichend zu bestimmen. Insbesondere die neuesten Weiterentwicklungen im Bereich der Einzelzellepigenomanalytik eröffnen bislang ungeahnte neue Möglichkeiten des Vergleichs komplexer Zellprogramme einzelner gesunder und kranker Zellen. Die (Einzelzell-)Epigenomforschung bietet daher eine neue Basis, um komplexe Erkrankungen wie Krebs, Morbus Crohn, Reizdarm, Adipositas, Alzheimer, Parkinson, muskuläre Dystrophien, Psoriasis, Diabetes, Rheuma und Asthma besser zu verstehen und zu behandeln. Vergleichende Epigenomforschung wird aber auch in vielen anderen Bereichen der Roten und Grünen Gentechnik wie z. B. der ökologischen Anpassung und der Pflanzenzüchtung wichtige neue funktionelle Einsichten generieren.

*Die präzise Erstellung von Epigenomdaten menschlicher Zellen und ihre Nutzung in Form eines Datenkompendiums („Epigenomatlas“) ist von unschätzbbarer Bedeutung für die Biomedizin als Basis für neue epigenetische Diagnose- und Therapieforschung. Es ist daher wichtig, diese Forschungsrichtung nachhaltig national und international zu verankern und um neueste Methoden- und Datenentwicklungen der Einzelzellanalytik zu ergänzen.*

### *Epigenetik und Ethik*

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, sind zentrale Themen des wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Diskurses. Die Frage, inwieweit wir für die eigene Gesundheit und die Gesundheit nachfolgender Generationen aufgrund epigenetischer Einflussfaktoren mitverantwortlich sind, wird besonders kritisch zu evaluieren sein. Hierzu fehlen (noch) aussagekräftige Daten, die die naturwissenschaftlichen Voraussetzungen der Forderung von epigenetischer Verantwortlichkeit ausreichend fundieren. Zum anderen wäre selbst bei geänderter Datenlage zu diskutieren, ob Verantwortungszuschreibungen, zumal an den Einzelnen, moralisch zulässig sind. Auch die neuen Möglichkeiten, nicht das Genom selbst, sondern das Epigenom zu editieren, sollten aus ethischer, rechtlicher und sozialer Sicht in den Blick genommen werden. Wenn sich hier klare Anwendungsgebiete abzeichnen – etwa in dem somatischen Epigenome-Editing – ist eine vergleichende Beurteilung der Editierungstechniken (genetisch und epigenetisch) und ihrer unterschiedlichen Risiken der Vererbbarkeit aus ethischer Perspektive relevant.

*Aus ethischer, rechtlicher und soziologischer Sicht ist ein interdisziplinär stattfindender Diskurs um epigenetische Daten und Konzepte breit zu führen. Hierzu müssen geeignete Foren, Strukturen und Institutionen identifiziert werden, in denen eine zielgruppenbezogene, sachlich fundierte kritische Auseinandersetzung über gesellschaftliche Auswirkungen der Forschungsergebnisse zur epigenetischen Vererbbarkeit wie der Möglichkeiten und Risiken epigenomischer Eingriffe geführt werden kann. Die wissenschaftlichen Akademien könnten hierzu einen wesentlichen Beitrag leisten.*

#### 4. Handlungsempfehlungen zur Gendiagnostik

##### *Deutsche Genominitiative GenomDE*

Die Gen- und Genomdiagnostik<sup>3</sup> werden zukünftig in der Medizin einen immer breiteren Raum einnehmen. Die mit der Weiterentwicklung der Sequenziertechnologien einhergehende Senkung der Kosten pro sequenzierter Base eröffnet immer neue Anwendungsmöglichkeiten der Genanalyse. Dies zeigt sich insbesondere in der genomischen Analyse von Tumoren, aber auch in der Diagnostik von seltenen genetischen Erkrankungen. Um diese Form der Diagnostik deutschlandweit und qualitätsgesichert verfügbar zu machen, hat das Bundesministerium für Gesundheit mit der deutschen Genominitiative GenomDE eine deutschlandweite Plattform zur medizinischen Genomsequenzierung konzipiert. Damit soll einerseits eine erweiterte und qualitätsgesicherte genetische Diagnostik in die Regelversorgung Eingang finden. Zum Zweiten ist es vorgesehen – nach Zustimmung der Patientinnen und Patienten – die genomischen, phänotypischen und klinischen Daten für eine wissensgenerierte Versorgung und für die Forschung nutzbar zu machen. GenomDe sieht ein Modell aus lokaler (dezentraler) und zentraler Datenhaltung vor. Für die Umsetzung des GenomDe-Konzeptes bedarf es jedoch einer breiten Unterstützung sowohl auf Seiten der Technologie- und Infrastrukturentwicklung als auch auf Seiten der behandelnden Ärztinnen und Ärzte, Patientinnen und Patienten wie auch Forscherinnen und Forscher.

*Damit die Daten in einer zentralen Struktur abgelegt werden können, sind eine gute Aufklärung der Bürgerinnen und Bürger und Anreize für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte aufgrund des erhöhten Aufwands für Aufklärung und Dokumentation notwendig. Der Zugriff auf die zentralen Daten im Forschungsinteresse sollte zentral geregelt werden, um auch übergreifende Analysen zu ermöglichen.*

*Mindestens ebenso wichtig wie die Generierung der Genomdaten ist die Analyse der Daten mit leistungsfähigen Speicherkapazitäten und Algorithmen sowie deren klinische Bewertung. Für die Sicherheit der Daten und das Vertrauen in GenomDE ist die Schaffung einer sicheren Analyseumgebung zentral, die es erlaubt, die Daten ohne Download auszuwerten und sowohl für Versorgung als auch für Forschungsfragen zu nutzen. Wichtig ist dabei, dass eine zentrale Dateninfrastruktur auf international etablierten Standards aufbaut und an europäische Strukturen anschlussfähig ist, wie bspw. die Technologie des föderierten European Genome-*

**3** Genomdiagnostische Ansätze umfassen im Unterschied zur Gendiagnostik nicht nur einzelne Gene, sondern die Gesamtheit der Gene wie auch genetische Abschnitte, die Genen nicht zugewiesen sind.

*Phenome Archives. Vorarbeiten hierzu werden gerade mit dem German Human Genome-Phenome Archive, als eine im Rahmen der NFDI geförderte Infrastruktur geleistet.*

### *Anwendung der Genomdiagnostik in der Medizin*

Die neuen Verfahren der genomischen Analyse ermöglichen grundlegend neue, diagnostisch relevante Erkenntnisse über die genetischen Ursachen von Erkrankungen. So sind Millionen von Menschen von einer der ca. 8.000 genetisch bedingten Erkrankungen betroffen. Einzeln betrachtet sind die Zahlen gering, aber für alle seltenen Erkrankungen zusammen werden sie zu einem erheblichen Problem. Bei den meisten dieser Patientinnen und Patienten dauert es lange, teilweise Jahre, bis eine korrekte Diagnose gestellt wird. Der Einfluss der Entwicklung genetischer Diagnostik auf die Diagnose und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen lässt sich kaum überschätzen. Ähnlich ist die Situation in der Tumordiagnostik. Die Sequenzierung von Tumoren ermöglicht es, bestimmte Treiber-Mutationen zu identifizieren, die dann mit spezifischen Therapeutika gezielt beeinflusst werden können. Erst eine genomische Analyse ermöglicht es, diese Veränderungen zu identifizieren und so die Patientinnen und Patienten einer gezielten Therapie zuzuführen. Eine weitere Verfeinerung der Analysemethoden wird zudem eine dezidierte Aussage über die Prognose und die Fortentwicklung des Tumors erlauben. Es steht außer Frage, dass diese Art der Diagnostik fester Bestandteil der Krebsbehandlung sein wird. Für eine erfolgreiche Translation und Anwendung in der Klinik bedarf es einer breit angelegten Initiative, in der die technischen, medizinischen und ethischen Voraussetzungen geschaffen werden.

### *Technologieentwicklung und ihre Anwendung*

Es ist davon auszugehen, dass die Kosten für Genomanalysen aufgrund des permanenten technischen Fortschritts noch weiter sinken werden. Zudem erschließen neue Technologien, wie die Nanopore-Sequenzierung, zusätzliche Möglichkeiten der raschen diagnostischen Anwendung, z. B. im Operationsaal parallel zu histologischen Schnellschnitten. Andere Anwendungen ergeben sich u. a. in der Quantifizierung von DNA oder RNA, z. B. zur Analyse, welche Gene in einer Zelle oder einem Gewebe an- oder abgeschaltet sind, oder in der Einzelzellsequenzierung, z. B. zur besseren Charakterisierung von Tumoren.

*Die Anwendungen der neuen Sequenziermethoden für verschiedene klinische Fragestellungen muss im klinischen Setting im Rahmen klinischer Prüfungen erprobt werden. Hierzu bedarf*

*es eines flexiblen und innovativen Einsatzes von Forschungsgeldern und, in der klinischen Anwendung, von Erstattungsregelungen. Derzeit wird nicht das beste Verfahren erstattet, sondern das, welches durch den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vorgegeben ist. Dies wirkt sich als Innovationsbremse für neue Verfahren aus. Für die Erprobung von neuen Verfahren der Genomanalyse in der Klinik ergibt sich zwischen Forschung und Erstattung durch die Kassen eine Finanzierungslücke, die für eine erfolgreiche Translation geschlossen werden muss.*

#### *Angemessene Versorgung und Anwendung sichern*

Mit der breiten Anwendung der neuen Sequenziermethoden werden sich die Zahlen der genetisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten drastisch erhöhen. Damit und mit der steigenden Zahl der Möglichkeiten steigen die Anforderungen an einen verantwortungsvollen Umgang mit der neuen Technologie, sowohl was das Patientenwohl betrifft als auch in Bezug auf die Ressourcen der Allgemeinheit. Die breiten Möglichkeiten der Anwendung einer Genomanalyse, von der Diagnostik seltener lebensbedrohlicher Erkrankungen bis hin zu Lifestyle-Fragen, bergen die Gefahr einer Vermischung von klinisch indizierter Indikation, allgemeiner Risikoabschätzung, Screening bei Gesunden und Untersuchungen aus Neugier.

*Um ein hohes Maß an Behandlungsqualität in der genomischen Diagnostik zu erreichen, bedarf es einer stringenten, strukturierten und abgestimmten Vorgehensweise unter klinischen Expertinnen und Experten mit Spezialwissen aus verschiedenen Disziplinen, idealerweise in enger Verknüpfung mit Forschung. So sollte ein strukturierter Patientenpfad die Ratsuchenden erst an ein Zentrum führen, wo anhand der vorliegenden medizinischen Befunde von Expertinnen und Experten über das geeignete diagnostische Vorgehen entschieden wird. Diese Beratung ist so durchzuführen, dass die Patientinnen und Patienten in die Lage versetzt werden, Handlungsalternativen angemessen zu beurteilen und zu entscheiden. Die Einführung der Genomsequenzierung als Bestandteil einer umfassenden Versorgung erfordert in einem noch weit größeren Maß als bei bisherigen humangenetischen Untersuchungen die Bündelung von klinischer Expertise, spezialisierter Labortechnik und Grundlagenforschung. Diese Herausforderung sollte entsprechend qualifizierten Zentren übertragen werden. Eine vollständige Kommerzialisierung birgt die Gefahr einer Indikationsinflation und der Produktion von unnötigen Daten, was hohe Kosten verursacht, aber nicht zum Patientenwohl beiträgt.*

*Die medizinische Anwendung und Translation in die Klinik bedarf speziell ausgebildeter Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler*

Die Interpretation genomischer Daten ist kompliziert. Die Interpretation von Varianten, ihre klinische Einordnung und ihre Bedeutung für das Individuum bedürfen einer besonderen Beratung, die Teil des diagnostischen Programms darstellen sollte. Dies beinhaltet die Information und Beratung zu Befunden, die mit der ursprünglichen Fragestellung nicht in Zusammenhang stehen, die jedoch für die Gesundheit und die weitere Lebensführung eine entscheidende Rolle spielen können.

*Auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen gleicht die genomische Analyse einer „Suche nach der Nadel im Heuhaufen“. Die erfolgreiche Suche bedarf leistungsfähiger Algorithmen, aber auch einer klinischen Expertise, die es ermöglicht, die Varianten mit dem klinischen Bild abzugleichen. Die Ergebnisse genomischer Analysen müssen den Patientinnen und Patienten erklärt und nahegebracht werden. Oft betrifft dies nicht nur die oder den Betroffene/n, sondern auch die ganze Familie. Eine Beratung über die Möglichkeiten einer prädiktiven Testung muss nach Gendiagnostikgesetz von humangenetisch geschultem Personal erfolgen. Für diese Translation von biologisch-genomischer Information hin zur medizinischen Anwendung bedarf es speziell ausgebildeter Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Diese sind in unzureichender Zahl vorhanden und werden auch nicht in genügender Zahl ausgebildet. Es besteht daher dringender Handlungsbedarf, wenn diese Art der Diagnostik in Zukunft im breiten Maßstab zum Wohle der Patientinnen und Patienten durchgeführt werden soll.*

#### *Ethische Aspekte und das Gendiagnostikgesetz*

Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) regelt den Einsatz genetischer Untersuchungen in der Krankenversorgung und ist im April 2009 vom Bundestag verabschiedet worden. Durch den seit Inkrafttreten des Gesetzes stattgefundenen technologischen Fortschritt sind allerdings einige der Regelungen nicht mehr zeitgemäß. Die im Gesetz ursprünglich vorgesehene gezielte Untersuchung einzelner Gene wird jetzt durch Exomsequenzierung oder Ganzgenomsequenzierung abgelöst. Hieraus ergeben sich neue Herausforderungen insbesondere für die Aufklärung in Bezug auf Zufallsbefunde, die jede genomweite Untersuchung zu einem prädiktiven Test nach GenDG macht, welcher zwingend einer humangenetischen Beratung bedarf.

*Das Gendiagnostikgesetz muss überarbeitet und aktualisiert werden. Seine Regelungen müssten an die neuen diagnostischen und prädiktiven Möglichkeiten angepasst werden. Wie mit genomischen Daten in Zukunft umgegangen wird, bedarf einer ethischen und gesellschaftlichen Diskussion.*

## 5. Handlungsempfehlungen zur somatischen Gentherapie

### *Klinische Anwendung der Gentherapie*

Seit ca. 2010 hat die klinische Gentherapie einen deutlichen Aufschwung auf breiter Front erreicht. Dieser hat sich durch Zulassungen einer Reihe von Produkten sowohl im Bereich der Krebs(gen)therapie (Kymriah<sup>®</sup>, Yescarta<sup>®</sup> in der EU sowie weitere CAR-T-Zellprodukte in den USA und China, Imlygic<sup>®</sup>) als auch bei monogenen Erbkrankheiten (Luxturna<sup>®</sup>, Strimvelis<sup>®</sup>, Zolgensma<sup>®</sup>, Zynteglo<sup>®</sup>) manifestiert. Noch deutlicher wird der große Aufschwung an der beträchtlich gestiegenen Zahl klinischer Studien, auch der fortgeschrittenen Phasen (IIb und III). Diese klinischen Studien lassen in den nächsten Jahren weitere Zulassungen sowohl im Bereich der Krebsgentherapie (Immuntherapie, onkolytische Viren) als auch bei der Behandlung monogener Erbkrankheiten erwarten. Nicht zuletzt lässt sich die Konsolidierung des Feldes auch anhand des breiten Einstiegs der Pharmaindustrie in die Gentherapie in den 2010er Jahren illustrieren, der bereits zu einer hitzigen Übernahmewelle mit Zahlungen in teilweise nur schwer nachvollziehbaren Größenordnungen führte. Die hohen Übernahmekosten tragen ihrerseits offensichtlich zu den z. T. leider extrem hohen Preisen zugelassener Genterapeutika bei, die immer wieder zu Konflikten führen. Bereits vor einigen Jahren nahm die Firma uniQure das Präparat Glybera<sup>®</sup> vom Markt, da es sich zu dem avisierten Preis von ca. 1 Mio. € nicht kommerziell vermarkten ließ. Kürzlich kulminierte der Streit um den Preis von Zynteglo<sup>®</sup> in einer Rücknahme dieser vielversprechenden Therapie für Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie vom europäischen Markt durch die Firma Bluebird Bio.

Es muss konstatiert werden, dass Europa trotz der auch international sehr erfolgreichen präklinischen Forschung auf dem Gebiet bei der klinischen Umsetzung der Gentherapie gegenüber den USA und China sehr deutlich ins Hintertreffen geraten ist, was sich u. a. anhand der vergleichsweise geringen Zahl klinischer Studien dokumentieren lässt. Dies spiegelt sowohl den größeren Aufwand für die Durchführung klinischer Studien als auch die zurückhaltende Finanzierung derselben in Europa wider.

### *Technologieentwicklung und -anwendung*

Mit dem breiten Einstieg großer Pharmafirmen und der damit verbundenen besseren finanziellen Förderung hat auch die Entwicklung und Translation neuer bzw. optimierter Technologien deutlich an Fahrt aufgenommen. Dies betrifft sowohl das sich mit CRISPR/Cas rasant entwickelnde Gebiet des Genome-Editing als auch die klassischen Techniken der Genaddition mithilfe sog. Vektoren (Genfähren). Für beide unterschiedlichen Prinzipien bleibt die Entwicklung und Bereitstellung geeigneter Gentransfervektoren eine, wenn nicht die, entscheidende Voraussetzung für zukünftige klinische Erfolge. Dabei gilt weiterhin, dass der jeweils optimale Vektor für die unterschiedlichen klinischen Genthapiestrategien zu identifizieren ist.

### *Forschung in Deutschland*

Wie schon im letzten Bericht deutlich wurde sind in Deutschland tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf vielen Feldern der Genthapienforschung sehr erfolgreich. Dies betrifft nicht zuletzt hochaktuelle Ansätze wie z. B. das Genome-Editing, die adoptive Immuntherapie oder auch die Entwicklung klinisch einsetzbarer Gentransferstrategien und -methoden. In allen diesen Gebieten machen sich die Verbindung von grundlagenwissenschaftlicher und anwendungsorientierter Forschung in vielen Instituten sowie die ausgezeichnete Vernetzung von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern mit Klinikerinnen und Klinikern innerhalb Deutschlands sehr bezahlt. Die Förderung vernetzter Strukturen sollte daher unbedingt fortgesetzt werden.

Trotz der auch international führenden Forschungsaktivitäten gab es, im Unterschied zu den USA und China, hinsichtlich der Durchführung eigener klinischer Studien dagegen kaum Fortschritte. Einer der Gründe hierfür sind die limitierten Mittel öffentlicher Geldgeber wie auch vonseiten der Industrie für die Durchführung klinischer Studien in Europa. So sind deutsche Universitätsklinika (im Gegensatz zu US-amerikanischen) angesichts der strengen ökonomischen Zwänge und des Fehlens einer Alumni/Mäzenen-Tradition nicht dazu in der Lage, aufwendige klinische Studien für experimentelle Therapieansätze selbst zu finanzieren. Eine Förderung klinischer Studien durch die Industrie und selbst staatliche Geldgeber wie das BMBF erfolgt praktisch nur, wenn eine eindeutige IP-Situation gegeben ist, es also eine übersichtliche Anzahl von klar zuzuordnenden Patenten gibt, die berücksichtigt werden müssen. Dies steht in einem deutlichen Konflikt mit der sehr komplexen Realität und der schnelllebigen Entwicklung. Ein weiteres Hindernis für die Durchführung klinischer Studien stellen die strengen Regularien in der EU dar. Hier werden für experimentelle Arzneimittel in frühen („first-in-human“) klinischen Testungen zum Teil dieselben Anforderungen ge-

stellt wie für kommerziell hergestellte, wodurch schon diese frühen Studien sehr teuer werden.

*Angesichts der hohen Preise für Gentherapeutika sollten im Interesse der Patientinnen und Patienten klare Regelungen getroffen werden, um einen breiten Zugang zu neuartigen, evidenzbasierten Therapien, deren Entwicklung über viele Jahre mit Steuermitteln gefördert wurde, sicherzustellen.*

*Mit dem Ziel der effizienteren klinischen Umsetzung der erfolgreichen akademischen Gentherapieforschung in Deutschland empfiehlt die IAG die Implementierung strukturierter Programme zur Förderung der Translation innovativer zell- und gentherapeutischer Ansätze. Zudem könnten bundesweite Kompetenzzentren analog zu den Deutschen Gesundheitszentren einen Beitrag zur koordinierten Entwicklung der Gentherapie leisten.*

#### *Keimbahninterventionen*

Die Möglichkeiten des Genome-Editing haben die Diskussion zur Keimbahnmodifikation neu aufflammen lassen. Zuletzt hat sich der Deutsche Ethikrat mehrheitlich dafür ausgesprochen, Modifikationen der menschlichen Keimbahn zur Verhinderung schwerster Erbkrankheiten nicht von vornherein auszuschließen, wenn eine hinreichend sichere Anwendung gewährleistet sein sollte. Die Bioethik-Kommission des Landes Rheinland-Pfalz hat sich ebenfalls mehrheitlich dafür ausgesprochen, Forschung mit dem Ziel der klinischen Anwendung von Keimbahneingriffen am Menschen unter den geltenden Standards guter wissenschaftlicher und klinischer Praxis auch in Deutschland zu ermöglichen.<sup>4</sup> International stehen ebenfalls viele Ethikräte wie der britische Nuffield Council und die nationalen Akademien der Wissenschaften (NASEM) Keimbahninterventionen für therapeutische und teils sogar für Enhancement-Zwecke aufgeschlossen gegenüber. Was dabei jedoch als hinreichend sicher, d. h. ohne akzeptable Risiken für die Betroffenen und zukünftige Generationen, gilt und wie dies festgestellt werden könnte, ist gegenwärtig offen. Aus Sicht der IAG ist es wichtig, dies zunächst zu evaluieren. Der momentane Erkenntnisstand lässt jedenfalls bei Weitem keine ausreichende Sicherheit vermuten, da die unerwünschten Nebenwirkungen, die in Folge eines Keimbahneingriffs auftreten können, nicht hinnehmbar sind. Dies begründet sich u. a. daraus, dass viele der Risiken momentan noch relativ unbekannt

<sup>4</sup> Siehe unter: [https://jm.rlp.de/fileadmin/mjv/Themen/Bio-Ethik/2020-06-29\\_CRISPR-Genom-Editierung\\_am\\_Menschen.pdf](https://jm.rlp.de/fileadmin/mjv/Themen/Bio-Ethik/2020-06-29_CRISPR-Genom-Editierung_am_Menschen.pdf) [20.06.2021].

sind. Ein Übergang in die klinische Anwendung mit Auswirkungen auf geborene Menschen ist daher aktuell nicht vertretbar. Zudem ist grundsätzlich gegen Keimbahninterventionen sowie gegen die übermäßige Aufmerksamkeit, die dieser zuteilwird, einzuwenden, dass gegenwärtig, zumindest nach deutscher Rechtslage, praktisch kaum eine medizinische Indikation für eine solche Anwendung besteht. Mit der Präimplantationsdiagnostik (PID) gibt es eine in Deutschland seit 2014 erlaubte Möglichkeit für mit schweren Erbkrankheiten genetisch belastete Eltern mit dem Wunsch, ein biologisch eigenes Kind zu bekommen. Die PID, insbesondere die mit ihr verbundene Selektion und Verwerfung von Embryonen ist zwar ethisch umstritten, setzt jedoch künftige Kinder nicht den kaum abschätzbaren Risiken einer Keimbahnintervention aus. Zudem würde auch das Genome-Editing absehbar nicht ohne eine PID auskommen, die den Erfolg des Keimbahneingriffs untersuchen würde.

Neben der Sicherheit dreht sich die ethische Diskussion von Keimbahneingriffen auch um eine Reihe weiterer Fragen, wie (i) einen möglichen Einfluss auf das Verhältnis der Generationen zueinander (Vererbbarkeit des Eingriffs ohne die Möglichkeit, von zukünftigen Generationen eine Einwilligung einzuholen); (ii) den moralischen Status des menschlichen Embryos, an dem die Keimbahn-Genome-Editing und ihre Erforschung vorgenommen werden; (iii) das sogenannte Dammbrechargument, welches davon ausgeht, dass eine begrenzte Zulassung von Keimbahneingriffen für die Therapie schwerwiegender Erkrankungen den Boden für zukünftige Anwendungen des genetischen Enhancements auf Keimbahnebene mit dem Ziel einer Verbesserung der genetischen Ausgangsbedingungen bereiten könnte; oder (iv) die These, dass Keimbahninterventionen und/oder das Enhancement einen Menschenwürdeverstoß darstellen könnten.

*Die IAG hält Keimbahninterventionen durch Genome-Editing mit Auswirkungen auf geborene Menschen für derzeit nicht vertretbar und sieht auch, zumindest vor dem Hintergrund der deutschen Rechtslage zur PID, praktisch kaum eine medizinische Indikation für eine solche Anwendung.*

*Das Verbot von Keimbahninterventionen in Deutschland ergibt sich aus dem Embryonenschutzgesetz. Allerdings ist nicht ausgeschlossen, dass das bestehende Verbot der Keimbahninterventionen auf Basis der Fortschritte z. B. im Bereich induzierter pluripotenter Stammzellen und deren Differenzierbarkeit in Keimbahnzellen, technisch umgangen werden kann. Dies müsste bei einer möglichen Novellierung des Embryonenschutzgesetzes beachtet werden.*

## 6. Handlungsempfehlungen zur Grünen Gentechnologie

### *Technologieentwicklung*

Der Einsatz der Gentechnologie in der Pflanzenzüchtung und -biotechnologie (die sogenannte Grüne Gentechnologie) ist in Deutschland weiter sehr umstritten, obwohl oder vielleicht auch weil sich der Bereich derzeit dynamisch entwickelt. Gleichzeitig ist zu beobachten, dass sich bislang verhärtete Fronten aufzulösen beginnen und Debatten um neue Perspektiven bereichert werden. Jüngstes Anzeichen ist die am 29. April 2021 veröffentlichte Studie der EU-Kommission zu neuen genomischen Methoden.<sup>5</sup> Diese kommt zu dem Schluss, dass die derzeit gültige Regulierung wohl nicht geeignet ist, einigen der neuen Technologien und ihren Potenzialen gerecht zu werden. Auslöser dieser Beschäftigung mit neuen genomischen Methoden sind vor allem die schnellen Fortschritte bei der Weiterentwicklung neuer Züchtungsmethoden. Insbesondere das auf CRISPR/Cas basierende Genome-Editing hat sich in den letzten Jahren mit großer Geschwindigkeit verbreitet. Es ist essenzieller Bestandteil der molekularbiologischen Grundlagenforschung geworden und eröffnet völlig neue Perspektiven für die Pflanzenzüchtung. Zahlreiche Varianten wurden bereits entwickelt, um nicht nur Mutationen durch präzise Doppelstrangbrüche und die zelleigene DNA-Reparatur zu erreichen, sondern z. B. auch einzelne Basen zu editieren („base editing“) oder kurze Sequenzabschnitte gezielt zu „überschreiben“ („prime editing“). Größere chromosomale Veränderungen wie Deletionen (Entfernung) oder Inversionen (die Drehung eines Chromosomenabschnitts um 180°) sind möglich, wenn zwei Doppelstrangbrüche gesetzt werden.

Die erforderlichen Proteine und RNAs werden entweder über klassische Transformation, d. h. Methoden zur Übertragung von DNA in die Pflanzenzellen, wodurch transgene Pflanzen entstehen, oder als Ribonukleopartikel (Komplexen aus RNA und Proteinen) in Zellen eingebracht. Im erstgenannten, häufiger genutzten Fall werden die Transgene dann durch Kreuzung wieder aus dem Genom entfernt, sodass in der editierten Pflanze keine fremde DNA verbleibt. Die Einbringung als Ribonukleopartikel vermeidet die zwischenzeitliche Integration fremder DNA in das pflanzliche Genom.

### *Anwendung und Regulierung*

Basis jeder Züchtung ist genetische Variation. Dank rasch wachsender Einsichten in molekulare Mechanismen der pflanzlichen Biologie sind heute viele der Schlüsselgene bekannt, die in Nutzpflanzen verändert sind. Genome-Editing erlaubt nun z. B. die gezielte Erzeugung verschiedener Varianten eines Gens (allelische Variation) genau in

<sup>5</sup> Siehe unter: [https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern\\_biotech/new-genomic-techniques\\_en](https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern_biotech/new-genomic-techniques_en) [20.06.2021].

diesen Schlüsselgenen und kann so ungerichtete Mutagenese durch biochemische Veränderungen (DNA-alkylierende Reagenzien, also solche, die bestimmte chemische Verbindungen [Alkylgruppen] an die DNA anhängen) oder radioaktive Strahlung ersetzen.

Um die Potenziale neuer Züchtungsmethoden nutzen zu können, ist eine Neuaufstellung der Regulierung von überragender Bedeutung. Die derzeit gültige Regulierung wird dem Stand der Technologien nicht gerecht und ist nicht evidenzbasiert. Durch das Urteil des Europäischen Gerichtshofs (C-528/16) aus dem Jahr 2018 werden genomeditierte Pflanzen transgenen Pflanzen gleichgestellt und der Regulierung durch die Richtlinie 2001/18/EC unterworfen, obwohl keine fremde DNA übertragen wird und viele der Mutationen ebenso zufällig auftreten könnten, es also analytisch nicht möglich ist, zwischen derartigen gezielt veränderten Pflanzen und natürlich aufgetretenen Mutationen zu unterscheiden.

*In einem ersten Schritt sollten die Definitionen genetisch veränderter Organismen modifiziert werden und genomeditierte Pflanzen mit Veränderungen, die nicht von natürlich auftretenden zu unterscheiden sind, von der Regulierung nach Richtlinie 2001/18/EC ausgenommen werden. Vergleichbares ist in den meisten Industrieländern (z. B. USA, Kanada, Australien, Japan, Brasilien und Argentinien) absehbar oder bereits geschehen.*

Die derzeit gültige Regulierung der Grünen Gentechnik aus den 1990er Jahren basiert auf der damals relevanten Überlegung, dass die Risiken der Grünen Gentechnik nicht hinreichend erforscht seien. Dreißig Jahre Sicherheitsforschung haben hier keine von anderen Züchtungsformen abweichenden Risiken finden können (z. B. Mutagenesezüchtung). Im Gegenteil gilt, dass das Ausmaß der genetischen Veränderung deutlich geringer ist, da die Eingriffe sehr spezifisch, lokalisiert und wissenschaftsbasiert erfolgen. Das Vorsorgeprinzip sollte nicht dazu genutzt werden, die Anwendung der Gentechnik oder des Genome-Editing allein unter Berufung auf hypothetische, nicht belegte oder auch nur plausible Risiken und ohne Risiko-Nutzen-Abwägung einzuschränken. Auch die Ablehnung von Technologien mit hohem Potenzial muss ethisch verantwortet werden. Politische Forderungen nach einer an ökologischen und sozialen Kriterien orientierten Landwirtschaft sollten nicht singular auf die Grüne Gentechnik, sondern auf die gesamte Lebensmittelproduktion angewendet werden.

*In einem zweiten Schritt sollte ein völlig neues Regelwerk entwickelt werden, das stärker auf der Beurteilung der Eigenschaften des Produkts basiert statt auf der verwendeten Methode der Produktentwicklung; potenzielle Risiken sollten auf der Grundlage wissenschaftlicher Evidenz beurteilt werden.*

### *Forschung*

Die molekulargenetische und biochemische Grundlagenforschung hat in den vergangenen Jahren in vorher nicht möglicher Weise mechanistische Einsichten in die pflanzliche Entwicklungsbiologie, den Stoffwechsel und die pflanzlichen Antworten auf eine fluktuierende Umwelt gebracht. Für immer mehr pflanzliche Eigenschaften sind beteiligte Gene und die Bedeutung genetischer Variation für die Anpassung bekannt. Arbeitsgruppen in Deutschland leisten hier weiterhin wesentliche, in einigen Bereichen weltweit führende Beiträge. Das erarbeitete Wissen ermöglicht nun in Kombination mit den Werkzeugen des Genome-Editing, sehr viel schneller neue Sorten zu züchten, die genetische Diversität von Nutzpflanzen zu fördern und auch bisher kaum bearbeitete Arten züchterisch weiterzuentwickeln.

Zur Erhöhung der Diversität gehört auch die Forschung an sogenannten „orphan crops“, also Nutzpflanzen, die zwar lokal z. B. in Regionen Afrikas von großer Bedeutung sein können, im internationalen Handel sowie in der Wissenschaft jedoch bislang vernachlässigt werden und daher noch kaum züchterisch erschlossen sind. Genome-Editing kann eine beschleunigte Domestizierung erreichen.

*Die Grundlagenforschung z. B. an pflanzlichen Resistenz- oder Stresstoleranzmechanismen sollte weiterhin öffentlich gefördert werden, um züchterische Innovationen für gesündere Lebensmittel und nachhaltigere Produktion voranzubringen.*

*Eine sehr nachteilige Einschränkung der Grundlagenforschung in Deutschland ist die faktische Verhinderung von kontrollierten Feldversuchen. Ähnlich wie in der Schweiz sollte eine zentrale Einrichtung aufgebaut werden, um wissenschaftliche Feldstudien mit genetisch veränderten Pflanzen ohne Bedrohung durch Vandalismus durchführen zu können.*

*Vor allem in Ländern des Globalen Südens sollte der Aufbau von Kapazitäten unterstützt werden, die Forschung an neuen Züchtungsmethoden für die Verbesserung von unter den örtlichen Bedingungen wichtigen Nutzpflanzen ermöglichen. So können auch Abhängigkeiten von global operierenden Unternehmen und Patenten verringert werden.*

## 7. Handlungsempfehlungen zur synthetischen Biologie

Unter synthetischer Biologie versteht man Ansätze zur gezielten Erzeugung biologischer Systeme mit neuen Eigenschaften. Grundsätzlich wird zwischen zwei verschiedenen Ansätzen unterschieden. Im „Top-down“-Ansatz werden vorhandene biologische Systeme (Zellbausteine, Zellen bzw. ganze Organismen) modifiziert, um diese neuen Eigenschaften zu erzeugen. Hier knüpft die synthetische Biologie in vielen Fällen an klassische gentechnologische bzw. molekularbiologische Ansätze an. Im Gegensatz dazu widmet sich der „Bottom-up“-Ansatz dem Aufbau biomimetischer Systeme (künstliche Zellen, lebende Materialien) aus einzelnen (biologischen) Bausteinen. Die „Bottom-up“-synthetische-Biologie ist ein junges dynamisches Forschungsfeld an der Schnittstelle von Bio- und Nanotechnologie mit einem hohen disruptiven Potenzial.

### *Die Rolle der synthetischen Biologie in der Bioökonomie*

Vor allem im Bereich der industriellen Biotechnologie gewinnen synthetisch-biologische „Top-down“-Ansätze immer mehr an Bedeutung. Im Vordergrund steht die Herstellung verschiedener Zielmoleküle durch das Einbringen komplexer genetischer Konstrukte in etablierte bzw. standardisierte Wirtsorganismen wie Kolibakterien (*Escherichia coli*) oder Bäckerhefe. Hier konnten in den letzten Jahren beeindruckende Erfolge vor allem in Bezug auf die Herstellung komplexer biologisch aktiver Verbindungen, wie bspw. Pharmazeutika, Antibiotika oder Geruchs- und Geschmacksstoffe, erzielt werden. Über das Gewinnen natürlicher Verbindungen hinaus lassen sich durch moderne gentechnologische bzw. molekularbiologische Methoden, Proteinengineering und Computermodellierung in der Zwischenzeit sogar komplett neue Biokatalysatoren und chimäre bzw. artifizielle Biosynthesewege für Verbindungen entwerfen, die bisher aus fossilen Ressourcen chemisch synthetisiert werden mussten. Gleichzeitig werden durch die synthetische Biologie neue Ausgangsmaterialien für nachhaltige Produktionsverfahren erschlossen. Dazu zählen bisherige Abfallströme wie das Treibhausgas CO<sub>2</sub> oder Synthesegas und nachhaltige Energie- und Kohlenstoffträger wie Wasserstoff, Methanol und Ameisensäure, die für eine kohlenstoffneutrale Wirtschaft und nachhaltige Produktion eine wichtige Rolle spielen könnten.

Zur Erreichung der Ziele einer nachhaltigen Entwicklung und der europäischen bzw. nationalen Klimaschutzpläne kann die synthetische Biologie durch neue Lösungsansätze maßgeblich beitragen.

*Um den Übergang von einer fossilbasierten Synthesechemie zu einer nachhaltigen Bioökonomie zu ermöglichen, wird es aber notwendig sein, noch mehr als bisher synthetisch-biologische Ansätze und Technologien gezielt zu fördern und frühzeitig finanzielle und steuerliche Anreize zu setzen. Im Rahmen europäischer Anstrengungen (European Green Deal) sollte Deutschland als bedeutender Pharma-, Chemie- und Biotechnologiestandort für die Entwicklung einer nachhaltigen, modernen Bioökonomie eine führende Rolle übernehmen.*

### *Biofoundries als Schlüsseltechnologie für die modernen Lebenswissenschaften*

Die Synthese genetischer Konstrukte ist in der Zwischenzeit ein essenzieller Bestandteil der modernen lebenswissenschaftlichen Forschung. Durch stark gesunkene DNA-Preise, moderne gentechnische und molekularbiologische Methoden sowie die Verfügbarkeit von Laborrobotik ist es inzwischen möglich, DNA-Moleküle in automatisierter Weise aus standardisierten Elementen zusammenzusetzen. Dabei reicht die Spanne von der Generierung komplexer Multi-Genkonstrukte bzw. Genbibliotheken bis hin zur Komplettsynthese künstlicher Chromosomen. Die Erzeugung eines künstlichen *Escherichia-coli*-Genoms und die zu erwartende Fertigstellung des synthetischen Heffegenoms im Jahr 2021 sind Beispiele für den rasanten Fortschritt im Erzeugen bzw. „Schreiben“ genetischer Information.

Während gentechnisches und molekularbiologisches Arbeiten bisher relativ personal- und zeitaufwendig war, eröffnet die automatisierte Assemblierung und Charakterisierung genetischer Konstrukte neue Möglichkeiten für die Grundlagenforschung und die industrielle bzw. medizinische Anwendung. Dies beschleunigt nicht nur den Erkenntnisgewinn, sondern auch den Innovationszyklus in der industriellen Anwendung. Zukünftig wird moderne gentechnische Forschung immer weniger durch händische Arbeit als vielmehr durch automatisierte, computerunterstützte Verfahren durchgeführt werden. Das Anforderungsprofil an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wird sich immer mehr von der klassischen Molekularbiologie zur Bioingenieurswissenschaft verschieben.

Im angloamerikanischen und asiatischen Raum wurden bereits mehrere Zentren zur automatisierten Assemblierung und Charakterisierung genetischer Konstrukte, sogenannte „Biofoundries“, errichtet. Dies bedroht mittel- bis langfristig die Innovationskraft und Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands, nicht nur im Privatsektor, sondern auch in der Ausbildung der nächsten Generation akademischer Fachkräfte in Wissenschaft und Industrie.

*Nach der Genomsequenzierung, d. h. der Entschlüsselung der genetischen Information, gewinnt die automatisierte Assemblierung und Charakterisierung genetischer Information immer mehr an Bedeutung, sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der industriellen Anwendung. Verknüpft mit Digitalisierungs-, Automatisierungs- und Informationstechnologien wird Biologie dabei immer mehr zu einer synthetisch-konstruktiven Wissenschaft. In Kontinentaleuropa und Deutschland, das traditionell ein bedeutender Forschungs- und Produktionsstandort in den Lebenswissenschaften ist, fehlt es bisher an strategischen Investitionen in diese neuen Technologien. Die Unterstützung in der Gründung und dem Unterhalt von sogenannten Biofoundries wird eine nationale bzw. europäische Aufgabe, um in diesem rasant fortschreitenden Bereich der Lebenswissenschaften nicht den Anschluss zu verlieren.*

#### *Standardisierung in der synthetischen Biologie*

In einer schnell voranschreitenden lebenswissenschaftlichen Forschungs- und Produktionslandschaft wird es vermehrt zur Konsolidierung und Standardisierung von Technologien und Prozessen kommen. Die Verwendung etablierter Wirtsorganismen und definierter genetischer Bausteine (Promotern, Terminatoren, Replikationsursprünge, etc.) wird dabei zunehmen. Dies eröffnet aber auch die Chance, bewährte Wirtsorganismen und genetisch gut untersuchte Standardelemente hinsichtlich ihres Risikos im Einsatz in Forschung und Produktion neu zu bewerten.

*Zusätzlich zu entsprechenden Förderprogrammen, die dem Aufbau einer nationalen bzw. europäischen synthetischen Biologi Landschaft dienen, sollten sichere Forschungs- bzw. Industriestandards etabliert werden, um einen Übergang von der traditionellen Bio(techno)logie in eine digitalisierte und automatisierte biotechnologische Forschungs- und Produktionslandschaft zu gestalten. Hier könnte unter Berücksichtigung langer Erfahrungswerte in der Gentechnik und Molekularbiologie Europa internationale Standards setzen, um die regulatorischen Rahmenbedingungen forschungs- und innovationsfreundlich zu gestalten, ohne die Sicherheit zu beeinträchtigen.*

#### *Bottom-up: Künstliche Zellen und lebensähnliche Systeme*

Die Bottom-up-synthetische-Biologie ist ein junges und dynamisches Forschungsfeld an der Schnittstelle von Nano- und Biotechnologie mit dem ultimativen Ziel, die minimale Einheit des Lebens, eine Zelle, aus unbelebten Einzelteilen zu rekonstruieren. Dieser Ansatz hat in den letzten Jahren in Deutschland durch ein gemeinsam vom

BMBF und der Max-Planck-Gesellschaft gefördertes Forschungsnetzwerk an Bedeutung gewonnen. Andere europäische Länder, wie die Niederlande, Schweiz und auch das Vereinigte Königreich, haben in der Zwischenzeit ähnliche Forschungsprogramme aufgelegt, was Europa zu einem weltweit führenden Zentrum der Bottom-up-synthetischen Biologie hat werden lassen.

Während das ultimative Ziel, die künstliche Zelle, technisch noch sehr herausfordernd ist, fokussieren sich aktuelle Versuche auf die Erzeugung von einzelnen Modulen mit lebensähnlichen Eigenschaften und deren Kombination zu komplexeren Systemen. Im Mittelpunkt dieser Versuche steht das Verständnis der Erzeugung, Kontrolle und Analyse von Systemen, die sich selbst organisieren. Dies erlaubt den Zugang zu neuen Informationsspeicherungs- bzw. -verarbeitungssystemen, die bspw. in der Diagnostik oder Selbstoptimierung Anwendung finden könnten, in Raum und Zeit organisierten multi-katalytischen Systemen für den Einsatz in der Biokatalyse bzw. chemischen Synthese sowie die Herstellung neuer, für den medizinischen Einsatz interessanter Materialien, die mit der Umwelt interagieren können und zur Selbstregeneration befähigt sind. Besonders vielversprechend ist dabei die innovative Verbindung von Nano- und Biotechnologie, wie sie kürzlich in der erfolgreichen Erzeugung „künstlicher Chloroplasten“ zur Anwendung kam.

*Die Bottom-up-synthetische-Biologie kann als Motor für die Entwicklung komplett neuer nano- und biotechnologischer Verfahren dienen, die von der mikro-fluidischen Fabrikation über zellfreie Produktion bis zur Synthese und dem Einsatz künstlicher Organelle reichen. Aufbauend auf den ersten Erfolgen und der Spitzenrolle der europäischen Forschung sollte der internationale Vorsprung weiter gezielt ausgebaut werden. Neben Vernetzungsangeboten braucht es nationale und europäische Förderlinien, um in den nächsten zehn Jahren die beeindruckenden Fortschritte in der Grundlagenforschung erfolgreich in die Anwendung zu überführen.*

## **8. Handlungsempfehlungen zur Einzelzellanalytik**

*Die Bedeutung der Einzelzellanalytik*

Mit der modernen Einzelzellanalytik hat sich ein Forschungsgebiet geformt, in dem grundlegend neue biologische Daten generiert werden. Genomweite Einzelzelldaten, die mittlerweile auf verschiedenen Ebenen mittels NGS-Methoden („next-generation sequencing“) erhoben werden, bieten tiefe Einblicke in die molekulare Funktion von Zellen. Die Einzelzellanalytik erschließt so neue Ebenen kontext- und personenbezogener Interpretation biologischer Zusammenhänge mit zentraler Bedeutung für die Le-

benswissenschaften, Biotechnologie, Medizin und Pharmaforschung. In der Diagnostik und Therapie ermöglichen Einzelzellanalysen, kleinste Zellbiopsien von Patientinnen und Patienten direkt und umfassend zu untersuchen. Man benötigt nur wenige Zellen, um tiefe Rückschlüsse über individuelle Krankheitshintergründe zu erlangen oder um zu testen, wie Zellen im Körper auf bestimmte Medikamente ansprechen. Ein wesentlicher Schritt für die Entwicklung der Einzelzellanalytik ist die Anwendung von Mikrofluidik-Methoden, um RNA- und DNA-Moleküle vieler einzelner Zellen separat zu vermehren und diese mit Hochdurchsatzsequenzierungsprotokollen zu verknüpfen. Durch das Erreichen großer Sequenziertiefen können Milliarden von Datenpunkten gleichzeitig erfasst und „molekulare Signaturen“ für viele Tausende von Zellen erstellt werden. Mittlerweile wurden erste Multi-Omics-Einzelzellansätze entwickelt, in denen epigenetische und transkriptionelle Signaturen gleichzeitig erfasst werden. So kann man erstmalig eine direkte Beziehung von funktioneller Gensteuerung und deren epigenetischer Kontrolle in einzelnen Zellen analysieren.

*Die Einzelzellanalytik ist eine hochtechnisierte Zukunfts- und Schlüsseltechnologie mit einer breiten Anwendung in Biologie und Medizin. Ihre Nutzung und Bedeutung wird in den kommenden Jahren extrem zunehmen. Die Technologie sollte daher in den Agenden der Forschungsförderung einen prominenten Platz einnehmen.*

#### *Einzelzellanalytik in der Biologie, Biotechnologie und Biomedizin*

Die Anwendung der modernen NGS-basierten Einzelzellanalytik deckt ein breites Spektrum von Möglichkeiten ab. In der Grundlagenforschung ergeben sich vollkommen neue Perspektiven, komplexe biologische Prozesse wie z. B. die Strukturbildung im Embryo und die Entwicklung von Organen zellgenau zu erfassen. Ergänzende bildgebende Verfahren und computergesteuerte Modellierungsverfahren spielen hier eine bedeutende Rolle, um die Daten sinnvoll räumlich zu ordnen. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse eröffnen tiefgreifende neue Einblicke in die Zellzusammensetzung und Prozesse der Entwicklung und Zelldifferenzierung. In der Biomedizin reichen die Anwendungsmöglichkeiten von der exakten Bestimmung der Zusammensetzung und Verteilung von Zellpopulationen (z. B. Stammzellen, Immunzellen etc.), der Erfassung von Zellprogrammveränderungen bei Erkrankungen und der Bestimmung der Auswirkungen genetischer Veränderungen auf einzelne Zellen bis hin zur hochauflösenden Analyse der Zelltypen in individuellen Tumoren als Basis für eine auf das Individuum bezogene Therapie (personalisierte Medizin).

Einzeldaten sind hochkomplex. Für ihre Nutzung und Vergleichbarkeit müssen standardisierte experimentelle und datenbezogene Abläufe geschaffen werden. Nationale und internationale Forschungsinitiativen wie der Human Cell Atlas (HCA), Single Cell Omics Germany (SCOG), oder LifeTime sind als Mediatoren für die Ausarbeitung solcher Standards anzusehen. Für die klinische Applikation müssen die Daten zudem sehr stark aufgearbeitet werden, um daraus Handlungsanweisungen für Klinikerinnen und Kliniker (z. B. für Therapien) zu entwickeln.

*In Zukunft wird es wichtig sein, die breite Nutzung von Einzelzelldaten in der biomedizinischen Forschung und Anwendung zu etablieren. Deutschland verfügt über sehr gute, international aufgestellte Forschungszentren, in denen Einzelzelltechnologien und die bioinformatische Bearbeitung von Einzelzelldaten auf hohem Niveau vorangetrieben werden. Diese Strukturen sollten gestärkt und auf der Basis dieser Knoten ein breites nationales Kompetenznetz in diesem wichtigen Feld aufgebaut werden.*

#### *Datenanalyse und Infrastruktur*

Die Einzelzellanalyse wird in Deutschland bereits an vielen spezialisierten Zentren durchgeführt. Diese Zentren haben neben der experimentellen Infrastruktur in der Regel auch Methoden zur Datenerfassung, Datenspeicherung und Dateninterpretation erarbeitet. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat 2018 vier neue DNA-Sequenzierungszentren mit neuester Infrastruktur ausgestattet, die im Hochdurchsatz Daten für Einzelzellanalysen erzeugen können. Das BMBF fördert Netzwerkprojekte wie SCOG (Single Cell Omics Germany) und das NBI (German Network for Bioinformatics Infrastructure), um die für die Einzelzellsequenzierung nachfolgende bioinformatische (statistische und modellierende) Datenanalyse notwendige Expertise aufzubauen. Einzelzelldatenanalysen benötigen neue bioinformatisch-methodische Verfahren für die Datenerfassung, Datenspeicherung und den Datenzugang (Nutzung). Von der Nationalen Forschungsdateninfrastruktur (NFDI) geförderte Initiativen wie das Deutsche Humangenom-Phenom-Archiv (GHGA) werden hierfür einen wichtigen Rahmen bieten. Auch müssen neue Datenstandards und Referenzen generiert werden, die vergleichbare Interpretationen ermöglichen und für komplexe Prozessmodellierungen unter Einbeziehung künstlicher Intelligenz und des maschinellen Lernens (z. B. sogenannte Deep-Learning-Methoden) genutzt werden können. Für die Verwendung von Einzelzelldaten in der klinischen Diagnostik wird es zudem notwendig sein, diese komplexen Daten in einfache klinisch nutzbare Kernaussagen zu übersetzen.

*Für eine breite vergleichende Nutzung der komplexen Einzelzelldaten sind geeignete zentrale Datenbankstrukturen unabdingbar. Das im Rahmen der nationalen Forschungsdateninfrastruktur (NFDI) geförderte Deutsche Humangenom-Phenom-Archiv (GHGA) bietet hier innovative Lösungen zur sicheren Lagerung und Nutzung von Einzelzelldaten. Hierfür wird eine nachhaltige Förderbasis (Verstetigung) unabdingbar sein.*

### *Fachspezifische Implikationen*

Die Einzelzellanalytik entwickelt sich in einer rasanten Geschwindigkeit. Für die Wissenschaft bedeutet dies, dass einerseits technische Anpassungen schnell erfolgen müssen, wenn einzelne Standorte hier kompetitiv bleiben wollen, und dass andererseits der Weiterbildung im Umgang mit den Technologien ein breiter Raum eingeräumt werden muss. Auch das Wissen um die Anwendungsmöglichkeiten und ihre Grenzen muss dabei bezogen auf die jeweiligen Forschungsrichtungen noch geschärft werden. In der fachspezifischen Ausbildung müssen geeignete experimentelle und bioinformatische Rahmenbedingungen vorhanden sein, um den Umgang mit Einzelzelldaten zu erlernen.

*An den Universitäten und Forschungseinrichtungen müssen zeitnah interdisziplinäre fachübergreifende Strukturen und Module für die Ausbildung von Fachkräften etabliert werden, um dem zu erwartenden Bedarf an hochqualifiziertem Personal im Bereich Einzelzellanalytik und multimodale Genomik gerecht zu werden.*

### *Technologiefolgenabschätzung*

Wie bei allen neuen biotechnologischen Verfahren wird es wichtig sein, den Nutzen, das Anwendungsspektrum, aber auch die Unschärfen und Grenzen der neuen Technologie einer breiten Öffentlichkeit näher zu bringen. Die Einzelzellanalyse berührt eine Reihe von ethischen Fragen, die innerhalb der Bioethik auch im Zusammenhang mit anderen Biotechnologien diskutiert werden und von großer gesellschaftlicher Relevanz sind, allen voran den Umgang mit sensiblen medizinischen Daten.

*Im medizinischen und privaten Raum müssen Regeln geschaffen werden, die einen verantwortungsvollen Umgang und eine ausreichende Datensicherheit und Datensouveränität garantieren und gleichzeitig die Nutzung sensibler Einzelzelldaten für die Forschung nicht einschränken. Im Bereich der Forschung muss der Fokus auf einer kritischen Auseinandersetzung und*

*Bewertung von Daten liegen, um Fehlinterpretationen und Fehleinschätzungen zu vermeiden. Es wird wichtig sein, Verfahren für eine Aufklärung und informierte Zustimmung sowohl für die Anwendung einzelzelldiagnostischer Verfahren für Patientinnen und Patienten als auch für die Forschung mit personalisierten Daten zu etablieren.*

Die Zusammenführung und gemeinsame Analyse von genetischen (Genomdaten) und Einzelzelldaten wird das Interpretationsspektrum vertiefen und neue Dimensionen der individuellen Bestimmtheit eröffnen. Diese Fragestellungen müssen im Hinblick auf mögliche ethische und sozialpolitische Implikationen diskutiert werden. Die Datensouveränität von möglichen Probandinnen und Probanden sowie Patientinnen und Patienten ist dabei zu wahren. Die Kenntnis von individualisierten Einzelzelldaten hebt die Frage nach Individualität bzw. individueller Ausprägung der genetischen Basis zudem auf eine andere Ebene. Der Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp könnte in einem Maße erkennbar werden, der Vorhersagen des Phänotyps anhand zellulärer Merkmale erlaubt. Dann könnten etwa anhand einer Biopsie Vorhersagen über zukünftige Erkrankungen oder Krankheitsverläufe möglich werden. Dies würde gegenüber herkömmlichen Gentests einen enormen Erkenntniszuwachs bedeuten. Welche neuen Erkenntnisse bezüglich variabler Genfunktion und zellulärer Ausprägung sich hieraus ergeben werden, ist jedoch noch unklar.

*Im Bereich personenbezogener Daten wirft die Einzelzellbiologie keine grundlegend neuen rechtlichen Fragen auf. Jedoch kann es durch die Analyse der individuellen Ausprägung des Genoms in Einzelzellen zu Interpretationsspielräumen kommen, die Aspekte persönlicher Stigmatisierung bzw. Diskriminierung oder Zufallsbefunde betreffen. Das Recht auf Nichtwissen und der Schutz der Persönlichkeit sind in diesem Zusammenhang erneut und verstärkt zu diskutieren und gegebenenfalls rechtlich abzusichern.*

*Grundsätzlich darf der aktuelle Hype um die Einzelzellanalyse keinesfalls dazu führen, dass in anderen Feldern bereits etablierte ethische Standards abgesenkt oder negiert werden. Wie immer müssen die Standards guter wissenschaftlicher, guter klinischer und guter ethischer Praxis eingehalten werden, damit mehr Daten auch zu mehr Wissen führen.*

## 9. 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. Die Vielschichtigkeit der sich

aus (möglichen) Anwendungen ergebenden sozialen, politischen, ethischen und rechtlichen Fragen verlangt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Wissenschaftsbereiche. Nur so kann ein Verständnis für die unterschiedlichen Perspektiven auf Forschung und Anwendung entstehen, und nur durch einen Austausch kann gewährleistet sein, ein Höchstmaß der relevanten Fragen zu berücksichtigen. Die Forschung an und Anwendung von gentechnologischen Verfahren hat daneben weitreichende Konsequenzen für die Gesellschaft. Umgekehrt nimmt auch die Gesellschaft durch ihre definierten Bedarfe sowie ihre Ablehnung oder Zustimmung wesentlichen Einfluss auf die Forschung. Aufgrund dieser wechselseitigen Einflussnahme ist möglichst frühzeitig ein transparenter und fachlich-informierter Diskurs zwischen den Wissenschaften, der Öffentlichkeit und der Politik von zentraler Bedeutung für die weitere Entwicklung der Gentechnologien.

*Die begleitende interdisziplinäre Forschung zu sozialen, ethischen und rechtlichen Aspekten der Gentechnologieforschung bildet eine wesentliche Grundlage für einen zeitgemäßen öffentlichen Diskurs über neue Technologien und deren normative Bewertung. Um diesen Bereich zu stärken, sollten gezielt Kompetenzzentren im Bereich der ELSA-Forschung mit längerfristiger Struktur wie auch eine Ausbildungslandschaft für den wissenschaftlichen Nachwuchs, die interdisziplinäre Werdegänge fördert, unterstützt werden.*

*Abschließend sei auf die gesellschaftliche Bedeutung eines kontinuierlichen interdisziplinären Monitorings der Entwicklung der Gentechnologien in Deutschland hingewiesen. In den letzten 20 Jahren hat die IAG Gentechnologiebericht der BBAW aktuelle Entwicklungen in diesem ständig breiter werdenden Feld zeitnah aus unterschiedlichen Blickwinkeln analysiert und für die interessierte Öffentlichkeit aufgearbeitet – in Form der Gentechnologieberichte sowie jährlich erscheinener Themenbände zu aktuellen Entwicklungen. Das Format einer interdisziplinären AG hat sich in der Vergangenheit sehr bewährt und sollte nachhaltig unterstützt werden.*