



Martin Korte (Moderation)

Boris Fehse, Ferdinand Hucho, Ortwin Renn, Günter Stock

Die Gentechnologie in der Gesellschaft : von großen Versprechungen, hohen Erwartungen und Missverständnissen

Streitgespräch in der Wissenschaftlichen Sitzung der Versammlung der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften am 1. Dezember 2017

Berlin: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, 2018
ISBN: 978-3-939818-78-6
(Debatte ; 19)

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus-29269](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus-29269)

Die vorliegende Datei wird Ihnen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter einer Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (cc by-nc-sa 4.0) Licence zur Verfügung gestellt.



Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften

Debatte

Heft 19

Herausgeber der Reihe „Debatte“: Der Präsident der
Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften
Redaktion: Dr. Karin Elisabeth Becker unter Mitarbeit von Kathrin Künzel
Satz: Kathrin Künzel
Umschlagentwurf: Carolyn Steinbeck · Gestaltung
Druck: USE – Union Sozialer Einrichtungen gGmbH, Berlin

© Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin 2018
Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher Genehmigung des
Herausgebers gestattet.
ISBN: 978-3-939818-78-6

DIE GENTECHNOLOGIE IN DER GESELLSCHAFT: VON GROSSEN VERSPRECHUNGEN, HOHEN ERWARTUNGEN UND MISSVERSTÄNDNISSEN

Streitgespräch in der Wissenschaftlichen Sitzung der Versammlung
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften
am 1. Dezember 2017

Vorbereitung: Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“

Moderation: Martin Korte (Sprecher der IAG)

Inhalt

Wissenschaftliche Sitzung der Versammlung der Akademiemitglieder
am 1. Dezember 2017

Martin Korte

Einführung 7

Ferdinand Hucho

Gentechnologiebericht: Rückblick und Ausblick 11

Ortwin Renn

Gentechnik in der öffentlichen Wahrnehmung 15

Boris Fehse

Rote Gentechnik und die neuen Verfahren des Genome Editing 20

Günter Stock

Von der Biotechnologie zur molekularen
und personalisierten Medizin. 30

Ergebnispräsentation der Diskussion in Kleingruppen
und Diskussion mit den Referenten 42

Die Autoren 57

Martin Korte

Einführung

Wir legen hier heute keinen Abschlussbericht vor, sondern wir wollen Bilanz ziehen und man darf niemals den Fehler machen, dies mit einem Schlusstrich gleichzusetzen. Auf der anderen Seite ist es natürlich richtig, Bilanzziehen bedeutet naturgemäß auch, wie hat die interdisziplinäre Arbeitsgruppe (IAG) gearbeitet und was war ihr Thema. Wir würden gern die Debattenkultur, die unsere IAG Gentechnologiebericht geprägt hat, auch in die Akademie tragen, also nicht nur das Thema von verschiedenen Seiten beleuchten, sondern auch das Arbeitsformat zumindest kurz anklingen lassen, d. h. die Veranstaltung hat eine Art kleinen Dreiklang. Wir haben, wie Sie das auch gewohnt sind, kurze etwa zehnminütige Vorträge – vier an der Zahl – und wollen danach allerdings nicht sofort in die Diskussion in der Versammlung einsteigen, sondern wir würden Sie in 6er- bis 8er-Gruppen bitten, anhand der von uns bereits formulierten Fragen, die Sie aber auch gerne abändern können, das Thema zu diskutieren, sodass auch jeder, der in dieser kleinen Gruppe mitarbeitet, sich dazu äußern kann. Dazu sage ich aber nachher noch mehr. Zum Dreiklang gehört auch, dass wir am Ende in der Versammlung die Diskussionsergebnisse aus den kleinen Gruppen noch einmal mit den Hauptrednern diskutieren werden. Dafür werden auch alle Redner hier vorne bereit stehen, um zu den Fragen und Statements der Gruppen Stellung nehmen zu können. Die Veranstaltung soll als Debatte in der Wissenschaftlichen Sitzung der Versammlung der BBAW stattfinden, bei der Sie als Akademiemitglieder aktuelle Themen disziplinenübergreifend diskutieren können.

Ich möchte kurz ein paar Worte zur IAG Gentechnologiebericht sagen, weil sie das Thema maßgeblich mitgestaltet hat. Ferdinand Hucho, der ursprünglich diese IAG gegründet hat und sie jetzt auch zusammen mit mir leitet, wird gleich ebenfalls noch darüber sprechen. Die Arbeitsweise der IAG ist langfristig über viele Jahre – was indikatorbasiert bedeutet, wird Ihnen Herr Hucho erklären –, aber vor allen Dingen interdisziplinär über alle Klassen der Akademie hinweg angelegt und soll neben juristischen Fragen auch sozialwissenschaftliche, historische und natürlich auch biomedizinische Fragen behandeln. Die

Arbeitsformate sind dergestalt, dass wir am Ende eines jeden Moduls einen Gentechnologiebericht veröffentlichen und über diesen in Arbeitssitzungen sprechen und diskutieren. Wir haben dazu aber auch noch verschiedene Themenschwerpunkte, die sich im biomedizinischen Rahmen um technische Entwicklungen drehen und gedreht haben. Wir haben eine öffentliche Veranstaltung, gerade haben wir drei Akademievorlesungen bespielt, die sehr gut besucht waren und die mit sehr guten Diskussionen aus dem Publikum angereichert wurden. Wir haben außerdem fachinterne Workshops und natürlich wissenschaftliche Kooperationen. Als Herr Hucho das Ganze initiiert hat, gab es eine Konstituierungsphase und dann drei Module, an deren Ende jeweils ein Gentechnologiebericht stand, der durch verschiedene andere Publikationen begleitet wurde. Ziel der IAG sollte nicht nur eine Fachdiskussion unter Kollegen und Kolleginnen sein, die natürlich schon an sich einen hohen Wert hat, sondern es sollte auch immer der Bezug zu Politik und Gesellschaft hergestellt werden, sodass das, was wir machen, auch veröffentlicht wird, und zwar auch in einer Sprache, die außerhalb des Wissenschaftszirkels verständlich ist.

Sie sehen hier namentlich aufgelistet die Mitglieder der IAG, die vor allem viele Mitglieder der BBAW hat, aber eben auch aufgrund ihres Expertenstatus externe Mitglieder umfasst: Martin Korte (Sprecher), Ferdinand Hucho (stellv. Sprecher), Heiner Fangerau, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Kristian Köchy, Bernd Müller-Röber, Jens Reich, Hans-Hilger Ropers, Jochen Taupitz, Jörn Walter, Martin Zenke. In regelmäßigen Treffen in der Akademie werden Themen diskutiert und Beschlüsse gefasst. Bei allen wissenschaftlichen Diskussionen müssen wir am Ende zu einem Konsenspapier bezüglich unserer Empfehlungen kommen. Ich möchte nicht diejenigen unerwähnt lassen, die unglaublich viel Arbeit investieren. Das sind zum einen als Koordinatorin Hannah Schickl und zum anderen Julia Diekämper, Sabine Könninger und Lilian Marx-Stölting sowie unterstützende wissenschaftliche Hilfskräfte. Hier nicht genannt, aber mindestens genauso wichtig sind Ute Tintemann und Wolf-Hagen Krauth, die uns auch in allen Fragen unterstützen. Denn Sie können sich denken, dass – wenn jemand wie ich nicht in Berlin ist – viele praktische Abläufe mit der Wissenschaftsadministration abgestimmt werden müssen und ich viele nützliche Hinweise erhalte, sodass mein herzlicher Dank auch noch einmal in diese Richtung geht.

Natürlich ist Gentechnologie – und das war auch einer der Gründe dafür, die IAG zu gründen – immer auch eingebettet und nicht ohne öffentliche Debat-

ten zu denken. Es ist niemals eine Diskussion nur innerhalb des wissenschaftlichen Zirkels gewesen, sondern der Gentechnologiebericht versucht sich hier als ein Organ, das auch darüber reflektiert, wie bestimmte Techniken wahrgenommen werden, zu verstehen.

Zu den Referenten von heute: Ferdinand Hucho, Mitglied der BBAW sowie Initiator und Gründer, ehemaliger Sprecher und aktuell stellvertretender Sprecher der IAG wird zu Ihnen reden. Ortwin Renn, ebenfalls Mitglied der BBAW, Soziologe und – hier kurz betitelt – Risikoforscher, wird zu Wort kommen ebenso wie Boris Fehse, langjähriges Mitglied der IAG und themenverantwortlich für den Bereich somatische Gentherapie. Günter Stock muss ich als ehemaligen Präsidenten der BBAW hier nicht vorstellen, aber vielleicht als jemand, der die IAG sehr lange intensiv unterstützt hat. Er wird uns als ehemaliger Forschungsvorstand der Schering AG – und als solcher redet er vor allen Dingen heute – historische Eindrücke liefern.

Lassen Sie mich zur weiteren Einordnung noch ein paar kurze Statements unserer heutigen Referenten vorausschicken. Ich zitiere Herrn Hucho: „Ihrem Selbstverständnis nach fungiert die IAG Gentechnologiebericht als Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit. Ihr Ziel ist es, zu einem informierten und objektivierten Diskurs beizutragen, was war maßgeblich für die Etablierung einer Arbeitsgruppe wie die des Gentechnologieberichtes, quasi wegbereitend“, darüber wird er berichten. Herrn Renn möchte ich so einführen: „Im Kontext der Wahrnehmung von Gentechnologien kommt dem Risikobegriff eine zentrale Position zu, einen solchen zu reflektieren ist auch deshalb für ein Verständnis entsprechender Aushandlungsprozesse unerlässlich. Gerade am Beispiel der grünen Gentechnik lässt sich zeigen, welchen Beitrag eine Arbeitsgruppe wie die des Gentechnologieberichtes leisten kann für einen ergebnisoffenen Diskurs mit Stichworten ‚Transparenz‘ und ‚vertrauensbildende Maßnahme‘.“ Herrn Fehse als Mitglied der IAG möchte ich so zitieren: „Die Rote Gentechnik ist dagegen in der Öffentlichkeit überwiegend positiv konnotiert. Wie lässt sich dieser Unterschied in der Wahrnehmung erklären und was kann eine Arbeitsgruppe wie die des Gentechnologieberichtes auch hier zu einer informierten Diskussion beitragen?“ Auch hier sind Stichworte genannt: breite allgemein verständliche Informationen der Öffentlichkeit, Förderung des Diskurses durch Veranstaltungen und durch Bücher. Herrn Stock möchte ich so zitieren: „Die Gentechnik zeigt, inwiefern spezifische Wahrnehmungen Konjunkturen unterliegen und wie manchmal zu hohe Erwartungen und Ansprüche der Wissenschaft schaden können.“

Was für Erwartungen hatten wir z. B. selbst, welche hatte er, welche hatte der Forschungsvorstand vor 20 oder 30 Jahren und wie lässt sich die Tätigkeit der IAG des Gentechnologieberichtes in die Verlaufsbögen der Wahrnehmung einordnen? Auch hier werde ich nicht weiter auf das methodische Vorgehen eingehen, weil dies Herr Hucho übernehmen wird, und ich bedanke mich bis hierhin schon einmal für Ihre Aufmerksamkeit.

Ich möchte den Rednern nicht noch mehr Zeit stehlen, von denen jeder ca. zehn Minuten benötigen wird. Danach werde ich kurz erklären, in welcher Art und Weise wir vorschlagen, darüber zu diskutieren. Ich bitte also zunächst Herrn Hucho um sein Wort.

Ferdinand Hucho

Gentechnologiebericht: Rückblick und Ausblick

Die Gentechnologie ist nicht mehr jung. Ihre Geburtsstunde wird in das Jahr 1973 gelegt, das Jahr des Cohen-Boyer-Patents. Den beiden Autoren war erstmals eine Rekombination gelungen, der Transfer und die heterologe Expression eines Gens. (Auffallend ist übrigens, dass die Geburtsstunde über eine Patentierung, über den Beginn einer Kommerzialisierung definiert wird.)

Es folgten 1974 die Verwendung von Retroviren als Vektoren von Paul Berg und die Ausrufung eines Moratoriums sowie 1975 die Konferenz von Asilomar, als sich die Wissenschaft über ihr neugeborenes Kind beugte und sich Regeln für den Umgang mit den neuen Möglichkeiten gab.

Seither sind wir einen weiten Weg gegangen; am Ziel sind wir aber noch lange nicht. Nicht einmal die Grundbegriffe sind geklärt. So ist z. B. der Begriff des Gens heute eher diffuser als am Anfang: Noch im Jahr 2000 publizierte unser IAG-Gründungsmitglied Hans-Jörg Rheinberger ein Buch mit dem Titel „The Concept of the Gene in Development and Evolution“, in dem er schreibt: „The gene has become a curiously intangible object defying any straightforward definition.“ Zu Beginn der Sequenzierprojekte rechnete man mit mindestens 100.000 Genen, heute spricht man von 26.000 bis 32.000. Wikipedia sagt „... ungefähr 22.500“. Wikipedia definiert das Gen heute (Herbst 2017): „Als Gen wird meist [?] ein Abschnitt auf der DNA bezeichnet, der die Grundinformationen zur Herstellung einer [?] biologisch aktiven RNA enthält.“ „meist“? – recht verschwommen! „einer“ RNA? – eher falsch: es gibt multiple, überlappende Leserahmen, alternative Spliceprodukte etc.

Der Beginn der Gentechnologie stand auf unsicherem Boden. Das hat zum großen Teil mit der Skepsis und Furcht vieler Mitmenschen vor unseren Werken zu tun. Von Anfang an gab es ein weites Spektrum heftiger Emotionen, das von hemmungsloser Euphorie bis zu fundamentaler Ablehnung reichte.

Seit Beginn waren die Ziele weit gesteckt: Schon Cohen und Boyer sahen nicht nur Anwendungen mit Mikroorganismen, Pflanzen und tierischen Zellen. Das ultimative Ziel war die Gentherapie am Menschen.

Naturwissenschaft war schon immer technikgetrieben. Anfang der 1990er Jahre waren alle Techniken der Gentechnologie zumindest in einer ersten Generation da: die Restriktionsenzyme, Ligasen und erste Vektoren für die Rekombination von Gensequenzen und ihren Einbau in arteigene und artfremde Genome, die PCR für die beliebige Vermehrung einzelner DNA-Stücke, die Sequenzier- und Synthesetechnologien und ihre Automatisierung für die Bestimmung von Genstrukturen, Einführung und Eliminierung einzelner Genombausteine, für Funktionsuntersuchungen von Genen und Genprodukten. (Und natürlich Hochleistungscomputer für die Analyse und Speicherung großer Datenmengen. Aber die kamen erst später wirklich ins Spiel.)

Bei aller Euphorie wurde es der Wissenschaft bei allen ihren mächtigen Fähigkeiten unheimlich: Neben den Möglichkeiten wurden auch innerhalb der Community immer wieder die Risiken diskutiert. Über die Zeit und im Rückblick beobachten wir jedoch eine Verschiebung der Debatte von den „Chancen und Risiken“ hin zu einer Ethisierung.

In jenen 1990er Jahren las man – besonders bei Naturwissenschaftlern – Hans Jonas' „Das Prinzip Verantwortung“. Jonas sinnierte über die „Verletzlichkeit der Natur“, über die Verantwortung gegenüber der Natur, über den Menschen als kausalen Faktor, als Verantwortlichen für das, „worüber er Macht hat“ („Das Prinzip Verantwortung“). Hier begegnete man Fragen wie dieser: „... ist es mehr als utilitaristisches Interesse, ... einfach die Klugheit, die gebietet, nicht die Gans zu schlachten, die die goldenen Eier legt?“ Der Philosoph fordert, die Erhaltung der Natur zum moralischen Interesse als Selbstzweck zu machen, jenseits des menschlichen Egoismus, jenseits eines schnöden Anthropozentrismus.

Und dann geschah dies: Die Wissenschaft stürzte sich auf die therapeutischen Anwendungen der neuen Technologie. In den USA gab es in den 1990er Jahren mehr als 125 Gentherapieprojekte – und sie scheiterten alle ... Die Folge war der Ruf: „Zurück in die Labore. Wir brauchen bessere Zellbiologie, bessere Vektoren vor allem.“

In Deutschland gab es damals kaum ein einziges klinisches Gentherapieprojekt, im Nachhinein möchte man sagen: Zum Glück! Dafür gab es eine umso heftigere Kritik an der deutschen Wissenschaft, die wieder einmal eine Zukunft verschlafe, und eine in Teilen unstrukturierte und uninformierte Debatte um Chancen und Risiken dieser aufsteigenden neuen Schlüsseltechnologie. Es bestand damals Bedarf für ein qualifiziertes Monitoring, das beobachten sollte, wie der Stand der Gentechnologie in unserem Land tatsächlich

war. Zusammen mit Karl Sperling, Hans-Jörg Rheinberger, Thomas Trautner und Lothar Willmitzer stellten wir nach einem vorbereitenden Symposium und einer Vorbereitungsphase einen Antrag an die BBAW zur Etablierung eines – wie wir es nannten – „Observatoriums“ zur Erstellung eines kontinuierlichen Berichtes über den Stand der Gentechnologie in Deutschland. Um die Interdisziplinarität unserer Arbeit sicherzustellen, kamen schon bald Wolfgang van den Daele, Jens Reich, Klaus Brockhoff und als Leiter der Geschäftsstelle der Philosoph Kristian Köchy hinzu (Thomas Trautner zog sich bald zurück, Lothar Willmitzer ließ sich durch Bernd Müller-Röber ersetzen). Damals planten wir noch etwas naiv einen Zweijahresrhythmus, waren dann aber froh, fünf Jahre nach der einstimmigen Bewilligung durch den Rat der BBAW 2005 den ersten „Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland“ veröffentlichen zu können.

Ganz kurz unser Plan: Vier Themenbereiche sollten, zur Reduktion der Komplexität am Beispiel einzelner Fallbeispiele, bearbeitet werden:

1. Die Grundlagenforschung. Fallbeispiel Genomik
2. Anwendung in der Medizin. Fallbeispiel molekulargenetische Diagnostik
3. Anwendung im Agrarbereich. Fallbeispiel Pflanzenzüchtung
4. Die ökonomische Bedeutung. Fallbeispiel Biotech-Startups

Im Sinne der Interdisziplinarität sollten diese vier Themenbereiche anhand von Querschnittsdimensionen dargestellt werden, d. h. unter fachwissenschaftlichen, juristischen, soziologischen und ethischen Gesichtspunkten. Wir hatten uns also zunächst eine Matrix aus Themenbereichen und Querschnittsdimensionen vorgestellt. Dieses Schema erwies sich bald als zu starr, und auch die Erscheinungsfrequenz war wenig realistisch. Vor allem wurden unsere Themenbereiche schnell durch neue Entwicklungen überholt. So setzten wir die Frequenz herab und veröffentlichten zwischen den Gentechnologieberichten Themenbände zu aktuellen Entwicklungen, zur Stammzellforschung, zur Synthetischen Biologie, zur Gentherapie, zur Grünen Gentechnologie und zur Epigenetik.

Grundlage unseres Monitorings, für das es damals kein Vorbild gab, war die Erarbeitung von Indikatoren, die eine semi-quantitative Abbildung der jeweiligen Entwicklung ermöglichen sollten, vor allem aber ein Monitoring über längere Zeiträume. Die Daten für diese Indikatoren erhoben wir nicht selbst, sondern entnahmen sie diversen externen Quellen.

Doch all dies ist bekannt. Ich möchte abschließend nur ein paar Gedanken zusammenfassen, die mir beim heutigen Stand der Entwicklung einfallen:

1. Die Entwicklung der Gentechnik ist keineswegs abgeschlossen. Im Gegenteil, wir erleben mit CRISPR/Cas gerade einen neuen Quantensprung.
2. Der Siegeslauf der Gentechnik in der molekularen Grundlagenforschung, in der molekularen Pharmakologie und in der medizinischen Diagnostik ist unumstritten: Wir stehen eindeutig an der Schwelle zu neuen Therapien.
3. Die Gentechnik hat aber nicht nur die Life Sciences verändert, insbesondere die Pharmakologie und Diagnostik, die Biologie von Evolution und Entwicklung, daneben profitierten auch die Forensik, die Anthropologie, die Paläontologie und andere enorm. Der Bereich des Machbaren scheint unendlich erweitert: Die Synthetische Biologie ist auf dem Weg, Leben zu synthetisieren. Jürgen Mittelstraß würde dies in die von ihm sogenannte „Leonardo-Welt“ einordnen, in die von Geist erfüllte, von Menschen gemachte Technik.
4. Gemessen an den Anbauflächen hat auch die Grüne Gentechnik große Erfolge aufzuweisen. Bei vielen ihrer Versprechungen bleibt jedoch eine beträchtliche Bringschuld, weniger gegenüber dem Anwender, dem Farmer, als gegenüber uns, den Konsumenten.
5. Nahezu sämtliche antizipierten Risiken haben sich bis heute nicht realisiert. Andererseits hat die Furcht zahlreicher Menschen vor der Gentechnik eher zugenommen und resultiert gelegentlich in fundamentalistischer Totalverweigerung. Die Gründe hierfür sind wenig verstanden. Auf sie wurde – auch von uns – zu wenig eingegangen.
6. Und last, but not least können wir belegen, dass ein Monitoring einer neuen Hochtechnologie am besten (um nicht zu sagen „nur“) im Rahmen einer Akademie wie der unseren durchgeführt werden kann. Das Instrumentarium der interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) musste allerdings durch ein längeres Modulsystem, durch die Umformung in eine Langzeitaufgabe weiterentwickelt werden. Die BBAW sah die Bedeutung der Aufgabe und förderte unser Observatorium mit Geduld und Verständnis. Dafür gebührt ihr Dank. Diesen Dank will ich jetzt nicht durch notwendige Kritik und Selbstkritik mindern.

Ortwin Renn

Gentechnik in der öffentlichen Wahrnehmung

Herzlichen Dank, Herr Hucho, sowohl für die Einladung als auch für die Möglichkeit, hier einen Beitrag aus sozialwissenschaftlicher Sicht zu leisten. Ich habe fünf Punkte, die ich Ihnen kurz vorstellen möchte.

Punkt 1: Gentechnik ordnet sich in eine generelle Verschiebung der Technikeinstellungen in Deutschland ein, allerdings anders als es in der Presse gerne dargestellt wird. Auf die Frage: Ist Technik eher Segen oder Fluch für die Gesellschaft, antworten die meisten Leute heute, „es kommt darauf an“ oder „beides gleichzeitig“. Die Anzahl der Personen, die Technik als Fluch ansehen, nimmt dagegen nicht zu. Und die Zahl der Menschen, die Technik als einen Segen ansehen, nimmt deutlich ab. Ambivalenz ist das, was Menschen mit Technik verbindet. Damit können wir den Raum abstecken, in dem auch Technikakzeptanz-Debatten stattfinden. Jede Technik muss sich selbst rechtfertigen, sie wird nicht selbstverständlich akzeptiert, sie wird auch nicht automatisch abgelehnt, sondern sie muss im Diskurs ihre Bestandsfähigkeit beweisen.

Punkt 2: Im Hinblick auf die Gentechnik ist der wahrgenommene Nutzen und nicht das wahrgenommene Risiko einer der wesentlichen Prädiktoren für die Bewertung dieser Technik durch die Bevölkerung. Von daher ist auch zu erklären, dass bei der Roten Gentechnik die Einstellungen auf die Dauer betrachtet positiver ausfallen, während sie bei der Grünen Gentechnik wesentlich negativer sind. Die meisten Menschen geben bei Umfragen an, mit dieser Technologie würden sie keinen Nutzen für sich selber wahrnehmen. Fehlender Nutzen korreliert in hohem Maße mit der Ablehnung der gentechnischen Anwendungen. Das kann man dann noch weiter differenzieren: Besonders hoch ist die Ablehnung bei gentechnisch veränderten Nutztieren, während die Einstellung in anderen Bereichen, also etwa bei gentechnisch hergestellten Pharmazeutika, eher positiv ist. Vielfach gehen Fachkreise aus der Gentechnik davon aus, dass die Risiken falsch wahrgenommen werden und diese ja gar nicht so gravierend seien, wie es angeblich die Öffentlichkeit glaube. Das ist offensichtlich nicht der Kernpunkt der Debatte. Zunächst

ist es erst einmal der fehlende Nutzen, der Menschen zur Ablehnung der Gentechnik motiviert. Darüber hinaus reiben sich die Menschen eher an der Unsicherheit über die Langfristfolgen der Gentechnik und weniger an Befürchtungen über konkrete Gesundheitsrisiken. Die meisten Menschen verbinden mit Gentechnik eine gewisse Unsicherheit über Langzeitfolgen und sie wollen deshalb davon absehen, sie weiter zu entwickeln bzw. sie glauben, dass die Weiterentwicklung dieser Technologie die Gesellschaft in die falsche Richtung führen könnte, zumal – und das ist eben sehr wesentlich – der Nutzen für sie nicht wahrnehmbar, erkennbar und erlebbar ist.

Punkt 3: Die Gentechnik hat inzwischen eine sehr hohe Symbolkraft gewonnen. Sie ist, wenn man es bildhaft ausdrückt, zum Sündenbock für eine Vielzahl von Modernisierungs-, Technisierungs- und auch Globalisierungserscheinungen geworden. Nun, um im Sprachspiel zu bleiben, ein Sündenbock ist selten ein Unschuldslamm. Sie umfasst teilweise auch die Eigenschaften, für die sie symbolisch zur Verantwortung gezogen wird; darüber hinaus konzentriert, fokussiert und pointiert sie aber die Kritik an der Modernisierung und Technisierung der eigenen Lebenswelt. Sie ist nicht nur Sündenbock, sondern auch Prellbock, an dem alles Unbehagen an der Moderne abgeladen werden kann. Das bezieht sich im Wesentlichen auf drei Bereiche. Einer ist die Natürlichkeit. Alles, was natürlich ist, wird in der Bevölkerung, vor allem in Deutschland als besonders risikoarm, als besonders gesund, auch als besonders emotional ansprechend erlebt, und das gilt natürlich vor allem für Lebensmittel: Überall haben natürliche Lebensmittel Hochkonjunktur. Sobald Lebensmittel mit Chemie oder sogar Gentechnik verbunden werden, verlieren sie ihre Natürlichkeit und werden zu „seelenlosen“ Industrieerzeugnissen. Und die will niemand essen! Wir alle haben eine romantische Wunschkonstruktion von Landwirtschaft, die irgendwo aus der Mitte des 19. Jahrhunderts stammt, und zwar eine unter natürlichen Bedingungen stehende Landwirtschaft mit kleinbäuerlichen Betrieben, in denen man noch mit der Hand die Harke schwingt und jeder Kuh persönlich „Gute Nacht“ wünscht. Sie lächeln, aber diese Bilder wirken! Nicht ohne Grund bedient sich die Werbung in Deutschland genau dieser Bilder und Vorstellungen. Ich habe einmal die Werbung in Deutschland und in den USA zum gleichen Produkt verglichen. Es ging um Käsecken. Wenn Sie die deutsche Werbung betrachten, dann sehen Sie einen französischen Kleinbauern, der mit einem sympathischen französischen Akzent den Rahm in einem Butterfass aus Holz mit einem großen Löffel bearbeitet. Auf magische Weise landet dann der Käse in dreieckigen Käsecken.

Wenn Sie sich die TV-Werbung für das gleiche Produkt in den USA ansehen, erleben Sie ein völlig anderes Narrativ. Da steht ein Ingenieur im weißen Kittel vor einem glänzenden Aluminiumtank und bedient Kontrollfelder auf einem iPad. Sie erkennen schon aus dieser Gegenüberstellung, dass wir ganz andere Narrative, ganz andere Vorstellungen davon haben, wie man Produkte der Landwirtschaft attraktiv für die Zuschauer inszeniert. Jedes Mal, wenn der Begriff Gentechnik in Deutschland fällt, haben die meisten Menschen den Eindruck, um Himmels Willen, das ist genau das Gegenteil von dem Bild, das ich mit positiver Landwirtschaft verbinde. So ist es auch nicht verwunderlich, dass im letzten Jahr in einer repräsentativen Befragung der deutschsprachigen Bevölkerung in der Schweiz gentechnisch veränderte Lebensmittel als eine der zentralen Bedrohungen der Gesellschaft eingestuft wurden. Dabei gibt es in der Schweiz so gut wie keine gentechnisch veränderten Lebensmittel zu kaufen. Gentechnik passt nicht ins eigene Vorstellungsfeld einer bäuerlichen Landwirtschaft.

Punkt 4: Selbstwirksamkeit und Souveränität. Wir haben vor einigen Jahren Fokusgruppen zum Thema Gentechnik in ganz Europa durchgeführt. Besonders erhellend waren die Ergebnisse mit Hausfrauen in Italien. Die waren einhellig der Meinung, dass gentechnisch veränderte Lebensmittel bei ihnen nicht auf den Tisch kommen. Wir haben sie nach dem „Warum“ gefragt. Die Antwort war eindeutig: „Wir wissen nicht, was da drin ist. Und als Hausfrauen sind wir für die gute Ernährung unserer Familie zuständig. Das ist unsere Aufgabe. Bei frischen Produkten wissen wir genau, worauf wir achten müssen, aber bei den gentechnisch veränderten Produkten wissen wir das nicht. Wer weiß schon, was das mit unserer Gesundheit macht.“ Stichwort hier ist Kompetenzverlust. Diese Angst vor Verlust an Souveränität und Selbstwirksamkeit war in den anderen europäischen Ländern ebenfalls zu spüren, aber nicht so stark ausgeprägt wie in den Mittelmeerländern.

Punkt 5: Akzeptanz. In der gesamten Akzeptanzforschung im Bereich neuer Technologien gibt es vier Faktoren, die weitgehend die Akzeptanz von Individuen bestimmen. Diese vier Faktoren sind: positive Nutzen-Risiko-Bilanz, die Einsicht in die gesellschaftliche Notwendigkeit, die Bedrohung der Selbstwirksamkeit und die emotionale Identität. Mit diesen vier Faktoren kann man ungefähr 30 bis 40 % der Varianz bei den Pauschalurteilen über eine bestimmte Technologie erklären. Wichtig dabei ist: es geht immer um die Wahrnehmung dieser vier Faktoren. Ob die Gentechnik objektiv mehr Nutzen als Risiko mit sich bringt, spielt keine Rolle; es kommt darauf an, wie die

Menschen diese Bilanz aufgrund ihrer Wahrnehmung einschätzen. Wahrnehmungen sind eigene soziale Fakten; sie bestimmen das Verhalten zu einem großen Anteil. Und bei der Grünen Gentechnik sind, wie schon dargelegt, die meisten der Ansicht, dass der Nutzen nicht groß genug sei, um die möglichen Risiken und Unsicherheiten ausgleichen zu können. Ähnliches gilt auch für die gesellschaftliche Notwendigkeit: Bei der Einführung der Gentechnik gab es sehr viele Versprechungen hinsichtlich der gesellschaftlichen Segnungen der Gentechnik: wir können damit den Hunger der Welt besiegen, die Ernteerträge steigern und die Nahrungsmittelproduktion den natürlichen Bedingungen besser anpassen. All das ist zumindest fragwürdig. Zudem ist es für ein Land mit Überschussproduktion an Nahrungsmitteln (wie Deutschland) schwer nachzuweisen, dass eine eindeutige gesellschaftliche Notwendigkeit für gentechnische veränderte Lebensmittel vorliegt. Über den dritten Faktor Selbstwirksamkeit habe ich schon berichtet. Wenn Kompetenzverluste drohen, kippt die Akzeptanz. Dieser Zusammenhang ist besonders ausgeprägt bei digitalen Techniken, wie etwa dem SmartGrid. Die meisten Menschen sind keineswegs bereit, ihrem EVU, also ihrem Versorgungsunternehmen, die Hoheit über ihre Waschmaschine zu geben. Bei Gentechnik ist diese Befürchtung nicht so stark ausgeprägt, sie bleibt aber als latenter Abwehrfaktor bestehen, denn so genau weiß man jetzt nicht mehr, was man gerade isst. Ob es gesund, ungesund oder sogar schädlich ist, wer kann das noch beurteilen? Damit sind wir beim letzten Faktor, der emotionalen Identität. Ist das gentechnisch veränderte Produkt in irgendeiner Weise mit meinem eigenen Lebensstil und mit meinem eigenen Selbstbild vereinbar? Das ist bei der Gentechnik kaum anzunehmen. Noch einmal die Stichworte „Natürlichkeit“ und „Romantisierung“. Die stehen einem positiven emotionalen Verhältnis zur Gentechnik diametral entgegen.

Das bedeutet, die vier Faktoren, die akzeptanzfördernd sind, sind für die meisten Menschen nicht oder nur unzureichend erfüllt. Damit ist es für mich nicht so verwunderlich, dass wir bei der Gentechnik auch nach zwei Jahrzehnten immer noch keine positive Akzeptanz verzeichnen können. Mehr als 70 % der Menschen sprechen sich bei aktuellen Umfragen gegen den Einsatz der Gentechnik in der Landwirtschaft und bei Nahrungsmitteln aus. Diese Zahlenwerte sind seit Jahren konstant, von kleineren Schwankungen abgesehen. Allerdings hat sich die Intensität der Debatte verändert, die Stimmungslage ist ruhiger und weniger aufgeregt als noch vor zehn Jahren. Das mag aber einfach daran liegen, dass zurzeit kein akuter Handlungsbedarf besteht.

Ruhe in der Debatte heißt nicht, dass Gentechnik in der Gesellschaft angekommen ist. Es gibt nur aktuell keinen Anlass für Proteste oder eine hitzige Debatte. Diese Verschnaufpause kann aber auch eine Chance sein: Denn nur in ruhigen Zeiten kann man sich erfolgreich den vier Akzeptanzfaktoren widmen. Sachgerechte Regulierung, bessere Kommunikation und eine aktive Beteiligung der Menschen an der Ausgestaltung ihres Nahrungsmittelangebots können Wege sein, um der Gentechnik in Landwirtschaft und Ernährung eine zweite Chance in Deutschland zu geben.

Boris Fehse

Rote Gentechnik und die neuen Verfahren des Genome Editing

Sehr geehrter Herr Präsident, sehr geehrte Damen und Herren,
bevor ich anfangen, nehme ich kurz die beiden vorhergehenden Statements auf. Interessant an dem Punkt von Herrn Hucho ist, dass 1973 als Beginn der Gentechnik gilt und tatsächlich fand bereits 1973/74 die erste Gentherapie-studie in Deutschland statt, ohne dass man zu diesem Zeitpunkt auch nur ein menschliches Gen kloniert gehabt hätte. Zu den Ausführungen von Herrn Renn ist vielleicht der Gedanke interessant, dass in Deutschland tatsächlich eine höhere Bereitschaft vorhanden ist, sich genetisch selbst modifizieren zu lassen als *Gene food* zu essen.

Jetzt möchte ich noch einmal einen kurzen Überblick über die Gentherapie geben: Die Uridee der Gentherapie bestand ja darin, dass man Erkrankungen, die auf Fehlern in der Erbsubstanz beruhen, dadurch heilen wollte, dass man die Erbsubstanz korrigiert und dies vielleicht im Idealfall im Sinne einer genetischen Chirurgie oder Genomchirurgie. Sie haben sicher alle von dem zuletzt viel zitierten *Genome Editing* gehört – und man hätte das auch als Thema für den Vortrag nehmen können –, das jetzt als *Game changer* in der Gentherapie gilt. Und wenn man über Editing spricht, kann man auch über Bücher sprechen. In Abbildung 1 ein Beispiel für einen Druckfehler in einer Bibel, wo im sechsten Gebot das Wort „nicht“ vergessen oder auch weggelassen wurde, was sicherlich nicht der Intention der Kirche entsprach und deshalb ein Fehler war, der unbedingt korrigiert werden musste. Das ist aber leichter gesagt als getan, weil wir bei Büchern natürlich das Problem haben, dass es in den Bibliotheken meist nicht nur ein Buch gibt, sondern viele tausend Bücher, und da es schon den Buchdruck gab, als diese Canstein-Bibel erschien, gab es nicht nur eine Bibel mit diesem Fehler, sondern viele Exemplare davon. So ein ähnliches Problem haben wir auch in der Gentherapie in Form unserer sehr zahlreichen Gene. Wie wir gehört haben, sind dies über 20.000, die auch gut verpackt im Genom, so ähnlich wie in einer Bibliothek sind, geschützt im Kern und auch noch vom Zytoplasma, d. h. man muss da erst mal herankommen. Zudem haben wir nicht nur eine Zelle, sondern unser Körper besteht ja aus Dutzenden

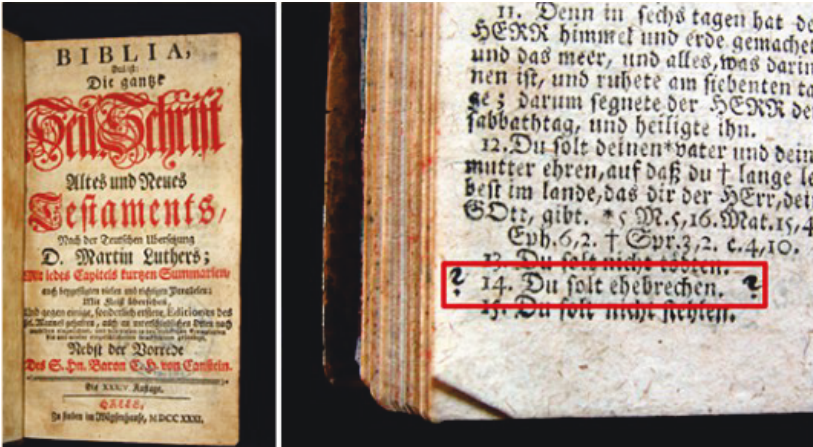


Abbildung 1
 Die als „Ehebrecherbibel“ berühmt gewordenen Cansteinbibel (Exodus 20, 14). [Biblia, Deutsch (1731): Biblia, Das ist. Die gantze Heil. Schrift Altes und Neues Testaments ... Canstein 34. Auflage Halle Waisenhaus, 1731. 708 Bl. 12^o; Sign.: Bibel-S. 102.]
 Im 6. Gebot fehlt das Wort „nicht“. „Das Exemplar der ‚Ehebrecherbibel‘ wurde Besuchern der Herzog August Bibliothek bei Führungen so häufig gezeigt, daß es auf den entsprechenden Seiten gänzlich abgegriffen und vergilbt ist.“ Heimo Reinitzer: Biblia Deutsch, 1983, S. 228.
 Bildquelle: www.bibelarchiv-vegelahn.de/Bibel_buntgemischt.html

von Billionen Zellen (eine Billion ist eine Zahl mit 12 Nullen). Das ist also schon ein ziemlich großes Problem, wenn man die **alle** korrigieren möchte. Deshalb haben wir in der Gentherapie etwas gemacht, was man – übertragen auch wieder auf das Buch, die Bibel, – wie folgt beschreiben könnte: Anstatt das Buch zu korrigieren, haben wir einfach gesagt: Okay, wir stellen eine neue, korrekte Bibel in die Bibliothek, und wenn jetzt jemand die Bibel ausleihen möchte, dann bekommt er das Exemplar, welches den Druckfehler nicht enthält, also im konkreten Fall mit einem korrekten sechsten Gebot. Angewandt auf die Gentherapie bedeutete dies das Einbringen einer zusätzlichen Genkopie – wir haben das dann so schön Neudeutsch „*Replacement*“ genannt –, um die fehlende Funktion zu ersetzen, aber das hat natürlich eine ganze Reihe von Problemen mit sich gebracht. Zum Beispiel dass die neue Genkopie irgendwo im Genom eingebaut wurde, wodurch in manchen Fällen schwere Nebenwirkungen wie Leukämien (Blutkrebs) auftraten. Gleichzeitig hat dieses Prinzip der Genaddition viele neue Möglichkeiten eröffnet, weil wir nicht nur Gene korrigieren, sondern auch völlig neue Gene in die Zellen bringen konnten.

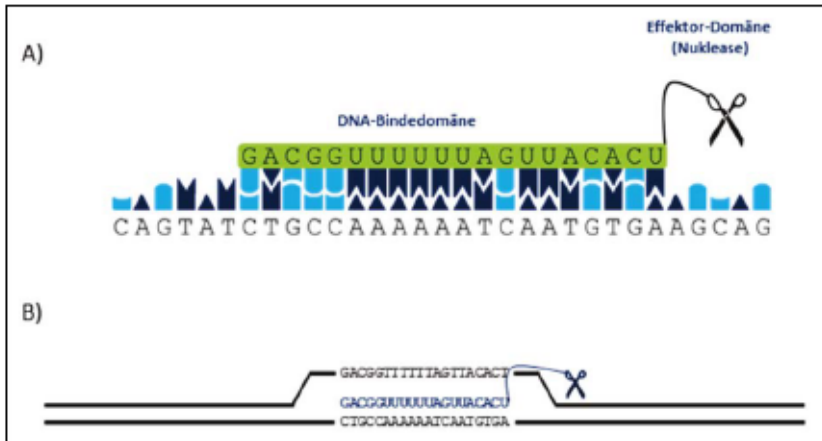


Abbildung 2

Vereinfachtes Prinzip der Genschere

A) Die Erkennung der Zielsequenz durch die DNA-Bindedomäne erfolgt bei CRISPR/Cas nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip über die Bindung komplementärer Basenpaare G-C und A-T bzw. A-U (bei RNAs wird die DNA-Nukleobase Thymin durch Uracil ersetzt). B) Die DNA-Bindedomäne bindet ihre Erkennungsstelle (unter Verdrängung des komplementären Genomstrangs), wodurch der Schnitt der Doppelhelix durch die Effektor-domäne (Nuklease, z. B. Cas9) initiiert wird.

Wenn wir jetzt zum Genome Editing übergehen, wo es wirklich darum geht, die Fehler zu korrigieren, dann lautet die Frage, wie so was überhaupt funktionieren kann. Die Erkennung der Zielsequenz erfolgt in diesem Fall nach einem Schlüssel-Schloss-Prinzip (Abb. 2). Man kann sich im einfachsten Fall das DNA-Prinzip der Komplementärbindung zunutze machen, also A verbindet sich mit T (bei RNAs steht an Stelle des T ein U) und G mit C und dann baut man sich eine Sonde, die den Platz im Genom findet, wo sie spezifisch anheften soll, und wir bauen noch eine Schere dran, die dann den Schnitt setzt. Genauso gehen wir beim Genome Editing vor: Es gibt diese zwei Domänen, eine Bindedomäne und eine Effektor-domäne, die zusammen die sogenannten Genschere oder Designernukleasen bilden (Abb. 2). Dies ist aber nur die eine Komponente des Genome Editing. Die zweite Komponente, die ebenso wichtig ist, das sind die zellulären Reparaturmechanismen. Wir müssen uns darauf verlassen, dass die Zelle auch das macht, was wir von ihr erwarten. Wenn wir eine exakte Korrektur haben möchten, müssen wir auch noch eine Matrize einbringen, weil diese Korrektur nicht so funktioniert, dass die Zelle weiß, was sie machen soll, sondern sie braucht für das Copy/Paste eine korrekte

Vorlage (Matrize). Und nun kann man sich fragen, ob das überhaupt spezifisch ist, denn es ist ja ein bisschen kontraintuitiv, da unser genetischer Code nur vier Buchstaben beinhaltet und unser Genom immerhin aus 3 Milliarden solcher A, G, C und T besteht. Wie komme ich da überhaupt auf die Spezifität? Bei näherer Betrachtung ist das eigentlich relativ einfach, weil es sich um eine mathematische exponentielle Funktion handelt. Wenn ich eine Folge aus nur einem Buchstaben mit vier Möglichkeiten habe, ist die Varianz natürlich nur 4, bei 2 Buchstaben ist es aber eben schon 4 mal 4 und schon bei einer Abfolge von 20 Nukleotiden habe ich 4^{20} bzw. mehr als eine Billion (10^{12}) Möglichkeiten. Das bedeutet, dass eine solche 20er-Buchstabenkette (Sequenz) statistisch nur ein einziges Mal im Genom vorkommt, und auch das nur mit einer Chance von 1:333. Allerdings wäre diese Zahl nur dann korrekt, wenn unser Genom eine völlig statistische Abfolge von Nukleotiden wäre, was nicht ganz stimmt, weil z. B. ähnliche Gene oft auch homologe Bereiche aufweisen. Aber wir verfügen jetzt über eine ungefähre Größenordnung, denn wir sind mit einer Erkennung von 20 Nukleotiden im relativ sicheren Bereich, dass wir wirklich nur einmal ein Genom schneiden. Eine Übersicht über die gebräuchlichsten Genscheren, die auch schon klinisch genutzt werden, bietet Abbildung 3.

	Off-target	Herstellung	Kosten (Euro)	Anwendbarkeit		Effektordomänen
				Genom	Organismen	
Zink-Finger Nukleasen	Möglich <small>(abhängig vom Target)</small>	2-12 Monate <i>Large scale</i> aufwendig	DIY: 480 – 740 Sangamo: 9 000- 18 000	Abhängig von erhältlichen Modulen	Bakterien Pflanzen Säuger Fische Insekten	Nukleasen Nickasen
TALEN	Selten <small>(abhängig vom Target)</small>	1-12 Wochen <i>Large scale</i> möglich	DIY: 50 (-1000) Collectis: 600-5000	Abhängig von <i>upstream T</i>	Bakterien Pflanzen Säuger Fische Insekten	Nukleasen Nickasen Aktivatoren Repressoren
CRISPR/Cas	z.T. häufig <small>(abhängig von Design)</small>	1 Woche <i>Large scale</i> möglich	DIY: 10 (-200)	Abhängig von PAM	Bakterien Pflanzen Säuger Fische Insekten	Nukleasen Nickasen Aktivatoren Repressoren

Abbildung 3
Klinisch eingesetzte Genscheren

Alle gebräuchlichen Genscheren haben spezifische Vor- und Nachteile, die an anderer Stelle diskutiert werden. Entscheidend für den Siegeszug des CRISPR/Cas-Systems war sicher die Erkennung der Zielsequenz über eine nicht-Protein-Struktur, die guide-RNA, was eine sehr einfache und schnelle Generierung neuer Genscheren innerhalb weniger Tage ermöglicht und somit die permanente Optimierung des Systems garantiert (falls mal eine bestimmte guide-RNA nicht funktionieren sollte, ist im Nu eine neue hergestellt).

Diese drei verschiedenen Genschere, Zinkfinger-nukleasen, TALENs und CRISPR/Cas, haben alle ihre Vor- und Nachteile. Man kann nicht unbedingt sagen, dass eine alles besonders gut macht und die anderen nicht, aber es gibt einen großen Unterschied, nämlich die Einfachheit und die Kosten der Herstellung: Für die Herstellung von Zinkfinger-nukleasen braucht man Monate, für die von TALEN Wochen und für CRISPR/Cas Tage. Der einfache Grund dafür besteht darin, dass die ersten beiden Proteine benutzen, um die Zielsequenz zu erkennen, während das CRISPR/Cas-System eine Nukleinsäure benutzt, die man natürlich sehr schnell synthetisieren kann. Man muss nicht jedes Mal ein neues Enzym generieren, sondern tatsächlich nur diese Erkennungssequenz ändern. Das bedeutet auch, dass das CRISPR/Cas-System, selbst wenn es einmal nicht funktioniert, so schnell optimiert werden kann, dass man in kürzester Zeit eine funktionierende Variante davon erhält. Darauf aufbauend ist das Genome Editing vielfältig einsetzbar: So können wir in das Genom etwas einbauen (Insertion), wir können etwas herausnehmen (Deletion) oder wir können auch Textbausteine editieren. Praktisch heißt das, wir können einzelne Nukleotide austauschen, defekte Gene reparieren, ausschalten oder auch ein sogenanntes *Enhancement* durchführen, d. h. Zellen mit völlig neuen Funktionen ausstatten. Dies hat dazu geführt, dass das Genome Editing in vielen Bereichen angewandt wird, z. B. in der Grundlagenforschung, der biomedizinischen Forschung, der Arzneimittelforschung, der Weißen und Grünen Gentechnologie sowie in dem Bereich, über den ich spreche. Er ist einer der kleinsten Anwendungsbereiche, aber sicherlich einer, der mit am stärksten in der öffentlichen Wahrnehmung steht. Man darf aber auch nicht verschweigen, dass die klinische Anwendung des Genome Editing, auch wenn es so faszinierend einfach klingt, immer noch mit vielen Hindernissen konfrontiert ist. Viele dieser Hürden sind die gleichen, die wir seit 30 Jahren in der Genterapie haben. Die Wichtigste ist sicherlich die, die man so schön auf Neudeutsch „*Delivery-Problem*“ nennt, nämlich das Problem, wie bekomme ich meine Gene überhaupt dahin, wo sie arbeiten sollen. Das hat sich ja nicht dadurch, dass die Genschere besonders genau arbeiten, vereinfacht, sondern es ist genauso schwierig, manchmal sogar schwieriger, weil ich eben noch die Matrizen mit in die Zellen bringen muss. Wenn ich genetische Informationen in die Körperzellen hineinbringen möchte, brauche ich dafür geeignete Vektoren, die Vektoren. Wie schon gesagt, unser Körper besteht aus Dutzenden Billionen Zellen, allein die Leber besteht aus mehr als einer Billion (10^{12}) Zellen, d. h. wenn ich ein Prozent der Leber genetisch korrigieren möchte, muss ich

10 Milliarden Zellen genetisch modifizieren. Und natürlich schützt sich unser Körper sehr gut vor allen fremden Erbinformationen, denn fremde Erbinformationen bedeuten Alarm – Viren, Bakterien oder andere Pathogene. Die meisten der hier Anwesenden haben z. B. Antikörper gegen Cas9. Die heute gebräuchlichsten CRISPR/Cas-Systeme stammen aus Streptokokken und Staphylokokken. Die meisten von uns sind mit diesen Bakterien schon einmal konfrontiert worden und haben deshalb Antikörper gegen die entsprechenden Cas9-Proteine. Das bedeutet, wenn wir Ihnen jetzt Cas9 injizieren würden, hätten Sie sofort eine massive Immunreaktion – das ist also gar nicht so trivial, als dass man das sofort anwenden könnte. Und im Hinblick auf jede klinische Anwendung muss man natürlich immer auch fragen, wie effizient und präzise ist das System. Die Aktivität der Genschere ist sehr unterschiedlich und nicht alle Genschere funktionieren gleich gut. Auch bei CRISPR/Cas ist das so, und es gibt tatsächlich nicht für alle Zielsequenzen Genschere, d. h. es gibt z. B. auch Abschnitte im Genom, für die es im Moment (noch) nicht möglich ist, ein CRISPR/Cas zu bauen. Je mehr homologe Varianten eines (Ziel-)Genes im Genom existieren, desto wahrscheinlicher ist es, dass eine Genschere noch anderswo als an der gewünschten Stelle schneidet, wodurch die oft zitierten *off-target*-Effekte entstehen. In der Forschung spielen solche *off-target*-Schnitte in der Regel überhaupt keine Rolle – wir selektionieren sie eben weg, aber bei der klinischen Anwendung muss man zumindest im Blick haben, dass möglicherweise auch Schnitte an Stellen im Genom vorkommen, an denen wir dies nicht möchten.

Kurz zu den Vektoren, die in der Gentherapie benutzt werden. Abbildung 4 beruht auf Daten aus dem verdienstvollen Wiley-Register des Journals of Gene Medicine. Wie deutlich zu sehen ist, gibt es da nicht *einen* Supervektor, sondern es werden für unterschiedliche Anwendungen verschiedene Vektoren benutzt, die man entsprechend passend zu seiner Anwendung herstellen muss. Das Bittere daran ist, dass wir bisher Vektoren entwickelt haben, die die eingebrachten Gene in der Regel besonders lange und/oder hoch im Körper exprimieren sollten, aber genau das brauchen wir für das Genome Editing nicht. Dafür benötigen wir vielmehr eine sogenannte *Hit-and-Run*-Strategie, also das Genome Editing soll erfolgen, und danach möchte ich die Proteine, die Nukleasen gar nicht mehr im Körper haben. Diese Vektoren haben wir bisher nicht gebaut, weil wir sie nicht brauchten, d. h., wir benötigen auch wieder eine eigene Forschung für die klinische Umsetzung. Vielleicht noch ein bisschen provokativ die Frage: somatisches Genome Editing, also das, was

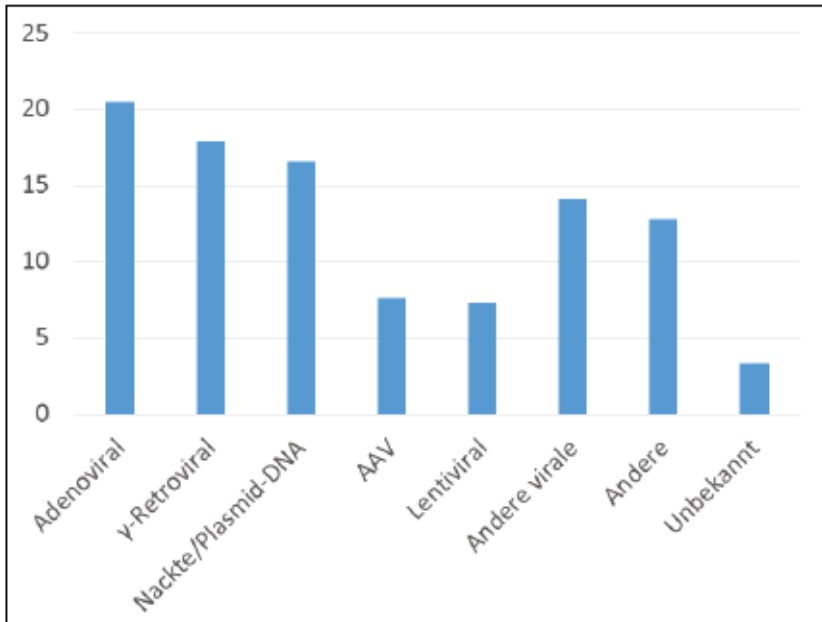


Abbildung 4

Klinisch eingesetzte Gentransfervektoren (Gentaxis)

In den bisherigen Studien zur „klassischen Gentherapie“ wurde eine Reihe unterschiedlicher, zumeist von Viren abgeleiteten Vektoren benutzt. Die Abbildung beruht auf kumulativen Daten für die Jahre 1989 bis 2017, die vom Wiley-Register des *The Journal of Gene Medicine* erhoben wurden (www.wiley.co.uk/genmed/clinical)

wir in Deutschland machen – oder Genome Editing in der Keimbahn, was auch immer mehr in die Diskussion kommt. Somatisches Genome Editing bedeutet Korrektur in klinisch relevanten Körperzellen. Das ist technisch kompliziert, denn unser Körper ist hinsichtlich unserer Zellzahl einfach riesig. Es könnte zudem bei einigen monogenen Erbkrankheiten bereits zu spät sein, da sich viele Krankheiten schon in der Embryonalentwicklung manifestieren. Darüber hinaus wird die Krankheit natürlich weitervererbt, aber es handelt sich um eine kausale Therapie und es gibt eigentlich kaum Menschen, die damit ethische Probleme haben. Beim Keimbahn-Genome Editing ging es darum, Keimbahnzellen genetisch zu modifizieren. Das ist mittlerweile technisch relativ einfach, denn man hat es ja nur mit einer Zelle zu tun und es könnte sogar in gewissem Maße sicherer sein, zumindest aus statistischer Sicht: Wenn ich z. B. eine Inzidenz von 1 % *off-target*-Schnitten annehme,

dann hieße das, dass ein *off-target*-Ereignis nur in einer von 100 Keimbahnzellen zu erwarten wäre. Modifizierte ich jedoch alle (also >1 Billion) Leberzellen, würde dies zu mehr als 10 Milliarden *off-targets* führen.

Beim Keimbahn-Genome Editing wird die Krankheit eliminiert; kausal, aber korrekt betrachtet, handelt es sich eigentlich nicht um eine Therapie. Es geht eigentlich um eine Prävention, weil es ja noch Niemanden zum Therapieren gibt. Ethisch sind solche Keimbahneingriffe natürlich sehr umstritten. Man kann auch die Notwendigkeit in Frage stellen, da sie nach bisherigem Stand der Technik immer mit einer Präimplantationsdiagnostik (PID) verbunden sein muss. Daraus ergibt sich für die meisten potentiell behandelbaren Krankheiten die Frage, wenn ich ohnehin PID mache – warum sollte man dann nicht die gesunden Embryonen herausuchen, was in Deutschland aber natürlich nur für schwerste Krankheiten erlaubt wäre.

Hinsichtlich möglicher klinischer Anwendungen ergibt sich: Die ersten Genome Editing-Ansätze, die jetzt schon laufen, benutzen Blutzellen (auch wenn gerade eine erste Studie zum in-vivo-Genome Editing initiiert wurde). Der Grund ist natürlich der, dass man leichter an Blutzellen herankommt und diese auch außerhalb des Körpers behandeln und analysieren kann. Es gibt eine ganze Reihe von Krankheiten, von denen wir wissen, dass Gentherapie prinzipiell funktioniert, weil wir sie schon mit der klassischen Gentherapie behandelt haben, sodass sie nun auch für das Genome Editing interessant sind. Wir wissen bereits, dass mit dem Genome Editing Immuntherapien verbessert werden können, und es gibt Ansätze zum Schutz von Blutzellen vor HIV. Wenn man das Genome Editing insgesamt betrachtet, dann ist das sicherlich eine Revolution in vielen Bereichen sowohl der Grundlagen- als auch der angewandten Forschung. Für klinische Anwendungen sind die Probleme die gleichen oder in vieler Hinsicht ähnlich wie bei bisherigen Gentherapieansätzen. Da sie am einfachsten kontrollierbar sind, sind sicher ex-vivo-Anwendungen die, die jetzt am meisten vorangetrieben werden.

Und vielleicht abschließend folgende Bemerkung: Ende 2015 wurde über die ersten Hunde mit einem editierten Genom berichtet (Abb. 5). Wenn Sie es geschafft haben, die Bildunterschrift zu lesen, dann haben Sie gesehen, dass es in der Studie um Beagle ging. Man muss kein Hundexperte sein, um zu wissen, dass das auf den Bildern (Abb. 5A) keine Beagles sind, das rechts ist ein Whippet und links ist ein Bully Whippet, und dabei handelt es sich um eine natürliche Mutante. Das war also überhaupt kein Genome Editing, sondern es waren natürliche Hunde. Und wenn man sich dann die Mühe macht,

A) **China: Erste Hunde mit editiertem Genom**

Technology
Review

25.11.2015 15:02 Uhr - Antonio Regalado



Mehr Muskelmasse: Chinesische Forscher haben das Genmaterial von Beagles verändert. (Bild: Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, Diane Shelton, and Neuromuscular Disorders)

Chinesische Wissenschaftler haben nach eigenen Angaben erstmals mithilfe der Gen-Editiermethode CRISPR-Cas9 die Gene von Hunden verändert.

B)



Abbildung 5

„Fake news“ zum Genome Editing

Ende 2015 gab es einen großen Medienrummel um eine Publikation chinesischer Wissenschaftler, die berichteten, durch Genome Editing könne die Muskelmasse von Hunden vergrößert werden. A) Dies sind die von vielen News outlets verbreiteten (offensichtlich von der chinesischen Heimatinstitution der Forscher in Umlauf gebrachten) Abbildungen zur Illustration des vermeintlichen Effekts des Editings. Man beachte, dass in der Bildunterschrift von Beagle die Rede ist, auf den Fotos sind jedoch Whippets zu sehen – rechts ein normaler Vertreter dieser englischen Rasse, links, ein sog. „Bully Whippet“, bei dem es sich um eine natürlich entstandene Zuchtvariante handelt. B) Abbildungen der tatsächlich in der Studie beschriebenen Hunde (Beagle, links) sowie des in der Arbeit beobachteten Muskelzuwachses (rechte Fotos: links jeweils der Wildtyp, rechts Tiere mit dem induzierten Muskelzuwachs). Die Abbildungen unter A) stammen vom Heise.de Newsticker (25.11.2015). Heise hat diese jedoch (im Gegensatz zu vielen anderen Internetquellen) nach entsprechenden Hinweisen sofort aus dem Netz genommen. Die Abbildungen unter B) wurden mit freundlicher Genehmigung der Autoren aus dem Supplement der Originalarbeit von Zou et al. (Journal of Molecular Cell Biology 2015; 7: 580-583) reproduziert.

in die Originalveröffentlichung zu schauen, dann findet man dort Fotos der Hunde, die in der Studie behandelt worden sind (Abb. 5B). Die lassen sich natürlich viel schlechter verkaufen, weil sie einfach viel zu niedlich aussehen und der Phänotyp überhaupt nicht eindrucksvoll ist. Also auch hier gilt, glauben Sie nicht alles, was in den Medien steht.

Günter Stock

Von der Biotechnologie zur molekularen und personalisierten Medizin

Sehr geehrter Herr Präsident, liebe Kolleginnen und Kollegen, Herr Hucho und Herr Korte haben mich gebeten, als Zeitzeuge im Sinne von *Oral History* zu schildern, wie sich die Biotechnologie bzw. die molekulare Medizin aus der Sicht eines Kollegen entwickelt hat, der praktisch die Entwicklung in einem Pharmaunternehmen hier in Berlin miterleben und mitgestalten konnte.

Ich konzentriere mich dabei auf die rote Biotechnologie und werde nichts zur weißen und zur sogenannten grünen Biotechnologie sagen – hierfür gibt es in unserem Kreis Berufenere, wie zum Beispiel Lothar Willmitzer. Um deutlich zu machen, welche Überlegungen und Aktivitäten damals für uns leitend waren, werde ich in meinem Beitrag auch Abbildungen zeigen, die in den 1990er und 2000er Jahren entstanden sind.

Ich werde in einem ersten kurzen Teil auf die etwas längere Geschichte der Biotechnologie Bezug nehmen, werde mich dann im zweiten Teil auf Hoffnungen und Enttäuschungen, die mit der Biotechnologie verbunden waren und sind, beschäftigen, und komme zum Schluss zur Schilderung dessen, wo wir heute stehen und was letztlich von den Hoffnungen geblieben ist.

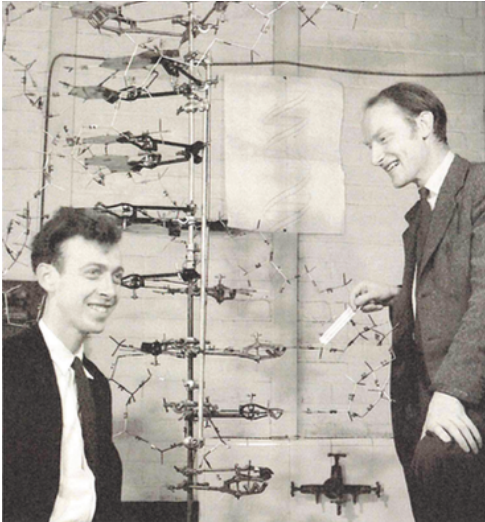
In den zwei Jahrzehnten vor dem Jahr 2000 wurde allgemein bewusst, wie die demografische Entwicklung verlaufen würde, nämlich – kurz gefasst – der Anteil der über 60-jährigen würde deutlich zunehmen, noch mehr der Anteil der über 80-jährigen, während der Anteil der unter 60-jährigen Menschen abnehmen würde. Des Weiteren wurde in diesem Zusammenhang immer klarer, dass der medizinische Bedarf mit den klassischen Methoden der Therapie nicht mehr zu bewältigen sein würde, da eine deutliche Vermehrung der chronisch-degenerativen Erkrankungen anstelle vieler akuter entzündlicher Erkrankungen, die die Gesundheit beeinträchtigen würden, festzustellen war. Und schließlich waren das medizinische und das biologische Wissen über zelluläre und molekulare Vorgänge in jener Zeit durchaus begrenzt.

Die größten Hoffnungen verbanden sich mit der Idee durch Veränderungen am genetischen Code, d. h. Krankheitsbewältigung durch Ursachenbeseitigung herbeiführen zu können: Stichwort Gentherapie.

Zur Geschichte: Ich werde nun im Zeitraffertempo zeigen, wie es zur biotechnologischen Revolution und dann auch zur biotechnologischen Industrie kam und wie die klassische Arzneimittelentwicklung dadurch grundlegend verändert wurde.

Wenn man Eugen Russo (Nature, vol. 421, Jan. 2003) folgt, begann die moderne Biotechnologie 1972 während eines wissenschaftlichen Kongresses in Honolulu. Dort diskutierten der Mediziner Stanley Cohen aus Stanford und der Biochemiker Herbert Boyer von der University of California, San Francisco, über die Entdeckung Cohens, „plasmid DNA“ in *E. coli* einbauen zu können sowie über den Nachweis, dass die Doppelstrang-Helix der DNA mittels eines Enzyms in Einzelstränge mit identischer Terminalregion getrennt werden kann – so die Entdeckung Boyers. Der Geschichte nach war es ein Abendessen nahe der Waikiki-Bucht, bei dem geplant wurde, beide Technologien zu kombinieren: Die Klonierung von DNA und die Herstellung von rekombinanter DNA waren das Ergebnis. Dies war, so Russo (2003), die Geburtsstunde der Biotechnologie.

Diese Sicht ist ein wenig geschichtsvergessen, denn man muss die Geschichte ein bisschen früher beginnen lassen, auch um zu zeigen, wie aus stark grundlagenorientierten prinzipiellen Forschungsfragen mit der Zeit ein Gesamtbild entsteht, das zu Beginn der einzelnen Forschungstätigkeiten nicht vorhersehbar war. So kann man diese Entwicklung bei dem Physiologen und Anatomen Johannes Müller beginnen, der als erster erkannte und postulierte, dass „sämtliche Lebenstätigkeiten des Menschen denselben Gesetzen der Physik und Chemie unterliegen wie jene aller anderen Tiere.“ Und man muss, um diese Entwicklung begreifen zu können, natürlich an Gregor Mendel erinnern, der mit seinen Kreuzungsversuchen die Regelmäßigkeit der Vererbung erstmals beschrieben hat. Schließlich muss mindestens Thomas Hunt Morgan erwähnt werden, der der eigentliche Vater der Genomforschung wurde, denn ihm gelang es, an der Fruchtfliege die von Mendel für die Pflanze gefundenen Gesetzmäßigkeiten zu überprüfen und deren allgemeine Richtigkeit und Gültigkeit zu bestätigen. Er war es schließlich auch, der zeigen konnte, dass die Chromosomen Träger der Vererbung sind und dass jedes Gen einen festen Platz auf den Chromosomen hat. Für die Strukturaufklärung der DNA (Abb. 1) wurden schließlich Watson und Crick mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.



**Fotografie von
Anthony Barrington Brown:
Watson und Crick
mit ihrem Modell der DNA im
Cavendish Labor
in Cambridge, 21. Mai 1953**

Abbildung 1
2003: Vor 50 Jahren entschlüsselten Watson & Crick die Struktur der DNA
(Quelle: Nature Vol. 421, 2003)

1953	DNA structure proposed by James Watson and Francis Crick
1960	Arthur Kornberg synthesizes DNA <i>in vitro</i>
1970	Hamilton Smith and Kent Wilcox isolate the first restriction enzyme
1971	The first biological engineering company, Cetus, founded
1972	Paul Berg uses a restriction enzyme to form a hybrid circular molecule
1973	Stanley Cohen and Herbert Boyer develop DNA cloning and recombinant DNA
1976	Robert Swanson and Herbert Boyer found Genentech
1977	Genentech clones the hormone somatostatin in bacteria, the first cloning of a protein using a synthetic recombinant gene
1978	Biogen founded, now the oldest independent biotech company Genentech and City of Hope National Medical Center announce the successful production of human insulin
1980	Amgen founded Leroy Hood and Mike Hunkapiller develop protein sequencer Fred Sanger and colleagues develop the shotgun method for sequencing genomes
1983	Kary Mullis invents the polymerase chain reaction
...	
2002	Over 200,000 jobs exist across 4,000 biotech companies worldwide (Ernst & Young)

Abbildung 2
Birth of an Industry
(Quelle: E. Russo, Nature Vol. 421, 2003)

seit 1972: „klassische Biotechnologie“

Jahr	Entwicklung
1984 (-1994)	Institut für Genbiologische Forschung (IGF) Prof. Lothar Willmitzer
1985	Institut für Diagnostikforschung (An-Institut)
1989	Stiftungslehrstuhl an der FU Prof. Burghardt Wittig DNA-Konstrukte (Onkologie) DNA-Vakzine
1989	Institut für Biochemie (Dr. Schleuning)
1990	CODON
1992	Transgene Tiere (Prof. Theuring)
1992	Richmond, USA
1996 (2002)	Collateral Therapeutics („FGF“)
1997	Metagen (Onkologie) ausgegründet 2002
2003	Kobe (Regenerative Medizin/ Stammzelle)

Abbildung 3
Schering AG

Dieser kurze, sehr rudimentäre und unvollständige Exkurs in die Geschichte der genetischen Forschung hat lediglich den Zweck, aufzuzeigen, in welcher unterschiedlichen Disziplinen und Laboratorien sich das entwickelt hat, was dann später als Genforschung bzw. als biotechnologische Forschung bezeichnet werden konnte. Forschungen übrigens, die nicht ahnen ließen, dass daraus eines Tages so etwas wie eine völlig neue Industrie, nämlich die Biotechnologieindustrie, entstehen würde (Abb. 2).

Wie hat sich in jener Zeit die Industrie auf dieses Thema eingestellt, und zwar speziell die deutsche Industrie? Und ich kann natürlich am besten über das Unternehmen, dem ich angehört habe, berichten, nämlich die damalige Schering AG (Abb. 3).

Diese Abbildung zeigt, in welchen Schritten, nämlich durch Gründung eigener, neuer Forschungsabteilungen oder durch Zukauf von Biotechnologiefirmen, die Schering AG in Berlin, in den USA und in Japan die molekulare Wirkstofffindung etabliert hat. Abbildung 4 zeigt, zu welchen Prozessschritten in der Wirkstofffindung die Schering AG im Sinne von Public-Private bzw. Public-Public-Partnership Kooperationsabkommen geschlossen hat, um Zugang zu allen relevanten Technologien zu erhalten. Sowohl Abbildung 3 als auch

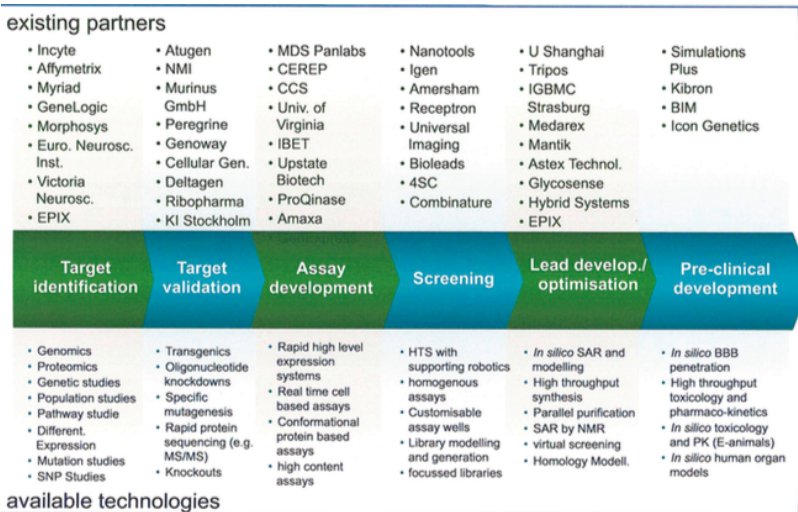


Abbildung 4
Schering's Partners & New Technologies

Abbildung 4 machen deutlich, welch hohen Stellenwert Kooperationsabkommen für die neuartige, molekular-basierte Wirkstofffindung hatten und auch heute noch haben.

Damit komme ich zur zweiten Frage: der, wie es in den Jahren um die Jahrtausendwende zu einem solchen „Hype“, aber auch zu einer Enttäuschung über die Biotechnologie kommen konnte, was wir daraus lernen können, aber vor allem auch, was davon geblieben ist. Um es gleich vorweg zu sagen: nicht wenig.

Die Hoffnung, die wir damals alle hegten, war, dass wir die Medizin der 1950er, 1960er und 1970er Jahre in eine sogenannte molekulare Medizin umwandeln könnten, bei der wir Krankheitsvorgänge auf molekulare genetische Ursachen zurückführen könnten. Wir hatten die Hoffnung, bessere als die bisherigen Erklärungsversuche zur Physiologie und zur Pathophysiologie, Möglichkeiten zur besseren Diagnostik, zur besseren Therapie und vielleicht auch zur Vorsorge zu erhalten. Und in der Tat, durch große Konsortien gelang es innerhalb weniger Jahre zunächst, immer mehr Gene zu identifizieren bis hin zur vollständigen Auflistung der im menschlichen Genom vorhandenen Gene – und übrigens vieler anderer Lebewesen, zuvörderst auch der Lebewesen, die wir experimentell für die Entwicklung brauchten. Es gelang auch,

parallel dazu mit Hilfe der neuen Methoden viel mehr über die molekulare Struktur des Zellinneren zu erfahren.

Die meisten von uns glaubten in jener Zeit, dass durch die Kenntnis unseres genetischen Materials Entgleisungen und pathophysiologische Entwicklungen der Gene repariert oder durch das Einbringen neuen genetischen Materials therapiert werden könnten. Das heißt am Beginn, an der Ursache der Krankheitsentstehung, sollte eine echte kausale Therapie stehen.

Es erschien so verlockend einfach, denn man kannte die Gene, man hatte von den Viren gelernt, wie genetisches Material von außen in den Zellkern zu verbringen war (Gentaxis, Vektoren), und man hatte mit Genschere gelernt, die DNA an einer bestimmten Stelle zu schneiden, um die neuen Gene einbauen zu können. Weltweit wurden sehr viele Gentherapie-Studien, basierend auf diesem einfachen Konzept, geplant und durchgeführt. Aber es kam völlig anders. Es gab fast nur Rückschläge. Harmlos waren die Rückschläge durch Unwirksamkeit. Die Vektoren haben das Genmaterial nicht dorthin verbracht, wo es hätte wirksam werden können. Das fremde Genmaterial wurde nicht adäquat eingebaut und zur Funktion gebracht, und somit kam es nicht zur gewünschten Neusynthese von Proteinen, was ja eine kausale Therapie für viele, nicht nur metabolische Erkrankungen bedeutet hätte.

Traumatisch waren andere klinische Versuche, bei denen es zu sehr negativen Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen kam. Besonders bekannt wurde die klinische Studie, bei der eine Lebererkrankung durch Gentherapie behandelt werden sollte. Hierbei war der virale Vektor ganz offensichtlich überdosiert, sodass es zu Todesfällen kam.

Ein Ergebnis, das für viele Jahre, fast Jahrzehnte, die Gentherapie – auf klinischer Ebene jedenfalls – unmöglich machte und einen Schatten auf die gesamte Gentherapie warf, aber umgekehrt dazu führte, dass in vielen Arbeitsgruppen die Arbeit zurück ins Labor verlagert wurde, um Ursachenforschung und Therapieoptimierung zu erzielen.

Die Gendiagnostik machte unterdessen große Fortschritte, die sowohl von der Nationalen Akademie der Wissenschaften – Leopoldina (Abb. 5) als auch von der BBAW allein (Abb. 6) sorgfältig beschrieben und in Bezug auf ihre medizinische, ethische und rechtliche Wirkung analysiert worden ist.

Es gab aber auch bemerkenswerte andere Fortschritte auf allen Gebieten nicht nur der optimierten Gendiagnostik bis hin zur Fähigkeit, heute mit vergleichsweise geringem finanziellen Aufwand das Genom eines einzelnen Menschen zu bestimmen, sondern vor allem durch unsere weit verbesserte



Abbildung 5



Abbildung 6

Kenntnis pathophysiologischer Vorgänge auf dem Gebiet der Proteine („Proteom“, „Metabolom“) und auf dem Gebiet der Moleküle, der Molekülinteraktion im Zellkern und im Zellinneren. Entwicklungen, die nicht ohne die Notwendigkeit möglich gewesen wären, mit Hilfe der grandiosen Entwicklung der Datenverarbeitung („Big Data“) umzugehen zu lernen und diese anzuwenden. All das wäre auch nicht möglich gewesen ohne ein konsequent interdisziplinäres Herangehen an Fragen der Medizin und der Gesundheit. So ist ein völlig neues Verständnis für die Pathophysiologie der meisten Erkrankungen und eine sehr viel spezialisiertere Diagnose von Erkrankungen möglich geworden.

Ein kleines Beispiel: Noch in den 1980er und 1990er Jahren gab es eine Handvoll Diagnosen für Erkrankungen des blutbildenden Systems (z. B. „Leukämie“). Wenn ich richtig gezählt habe, gibt es heute über 30 Differenzialdiagnosen speziell in diesem Bereich. Oder uns ist heute bekannt, dass ein Lungentumor bei Patient A nicht notwendigerweise die gleichen molekularen Ursachen hat wie der scheinbar gleiche Tumor bei Patient B und, was noch wichtiger ist, wir wissen sogar, dass innerhalb desselben Tumors unterschiedliche molekulare Faktoren vorhanden sind, sodass wir damit auch wissen, dass wir mit einer einzigen Biopsie des Tumors nicht die pathophysiologische Situation dieses Tumors erfassen und demzufolge auch nur bedingt erfolgreich therapieren können. Ein Umstand, der möglicherweise sogar sehr wahrscheinlich erklärt, warum wir bei der Krebstherapie immer noch nicht so erfolgreich sind, wie wir das gerne hätten und vor allem die Patienten es brauchen.

Diese Entwicklungen sind ebenfalls außerordentlich wichtig für die Entwicklung neuer Pharmazeutika, die ich noch einmal ganz kurz streifen möchte. Wenn wir uns die Medikamentenforschung der letzten Jahrzehnte anschauen, wie in einem Zeitstrahl (Abb. 7) zu sehen ist, so sehen wir, dass wir heute mit neuen Methoden in der Lage sind, über sehr viel mehr „targets“, d. h. Ansatzpunkte, die therapeutisch verwendet werden, verfügen, um neue Medikamente auf den Markt zu bringen.

Auch hier gab es zunächst eine Euphorie, die darin bestand, dass wir eine Größenordnung von 20.000, 30.000 neuen „targets“ bekommen würden. Die Wahrscheinlichkeit, dass es heute 4.000 bis 5.000 sind, ist eine Annahme, die realistisch erscheint, aber nur dann zu verwirklichen ist, wenn Interdisziplinarität und Public-Private-Partnership intensiv zusammenwirken.

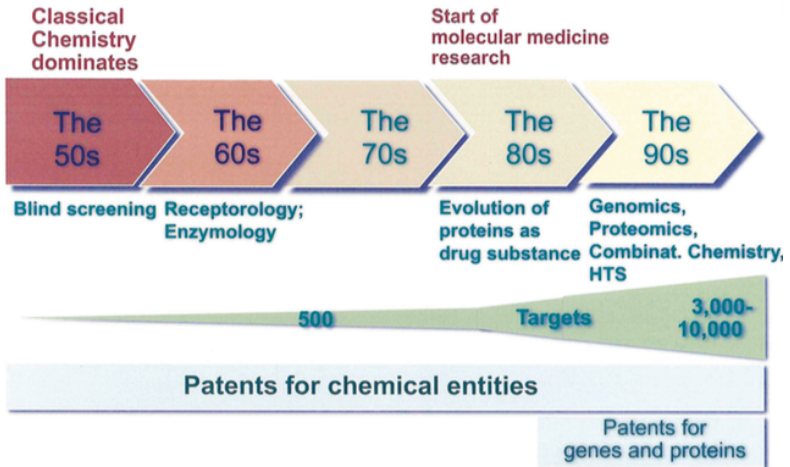
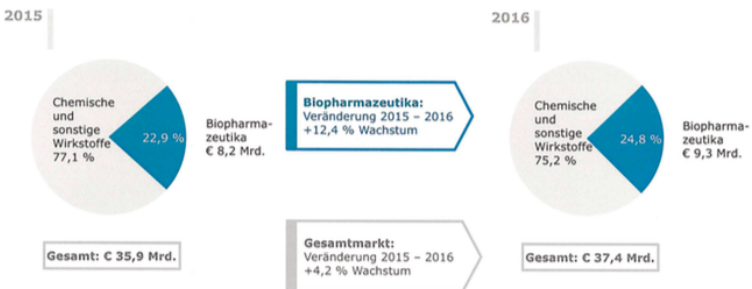


Abbildung 7
Paradigm Shift in Drug Research

Biopharmazeutika gewinnen weiter an Bedeutung für die Versorgung – Gesamtmarkt wächst moderat

Umsatz & Anteil Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt^{1,2} (netto, Deutschland, in Mrd. €)



1. Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge 2. QuintilesIMS
Anmerkung: Biopharmazeutika = Arzneimittel, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden
Quelle: QuintilesIMS; BCG-Analyse

Abbildung 8

Und damit sind wir bei der medikamentösen Therapie.

1. Wie kommen wir verstärkt zu Medikamenten, die nur jenen gegeben werden, bei denen sie hilfreich angewendet werden können, um diese Gruppe abzugrenzen von jenen, die nicht auf die Therapie ansprechen oder sogar im wesentlichen Nebenwirkungen dieser Therapie verspüren?
2. Neue Therapien für Krankheiten, die bislang nur unvollkommen oder nicht behandelt werden konnten.

Als Ergebnis ist festzuhalten, dass wir heute über 25 Prozent der auf dem Markt befindlichen pharmazeutischen Präparate (Abb. 8) genau dieser Entwicklung, die durch die Biotechnologie/Gentechnologie angestoßen wurde, verfügen – nicht gerechnet die vielen Entwicklungsprojekte in den „Pipelines“ der verschiedenen pharmazeutischen Firmen. Also: Durch Biotechnologie/Gentechnologie wurde nicht nur die Arzneimittelentwicklung insgesamt von Grund auf verändert, d. h. naturwissenschaftlich hypothesenbasiert, sondern es vollzog sich auch innerhalb von zwei Jahrzehnten eine nachhaltige, erfolgreiche Verstärkung der Therapieoptionen.

Die Hoffnung, die Medizin zu optimieren, ist eingetreten. Sie ist realisiert – noch nicht für alles, aber für sehr, sehr vieles. Das Thema Lebensqualität hat dabei einen hohen Stellenwert und ich denke, dass es in der Tat gelungen ist, in eine neue und aufregende Welt einzutreten. Was bleibt? Neben den vorwiegend materiellen Ergebnissen, die ich versucht habe kurz aufzuzeigen:

1. Die Euphorie der frühen Jahre und das durchaus auch falsche Sendungsbewusstsein, manchmal gekoppelt mit persönlichen und auch institutionellen, wirtschaftlichen Interessen, hat uns (ich nehme an viele von uns) Bescheidenheit gelehrt. Gleichzeitig zeigt aber auch die Entwicklung, dass es sich lohnt, sich nicht durch Rückschläge entmutigen zu lassen, und dass wir nur durch mehr und nicht durch weniger Wissenschaft („Forschungsverbote“) vorankommen, wenn wir verantwortungsvoll die Lektionen lernen. Dazu gehört auch eine doch sehr sorgfältige Debatte und Reflexion, die wir Ortwin Renn verdanken. Während Ulrich Beck von einer „Risikogesellschaft“ spricht, hat Ortwin Renn sehr differenziert von einer „Risikowahrnehmungsgesellschaft“ gesprochen. Ein Begriff, der uns weiterhilft. Ebenfalls hat uns Herr Renn einen Begriff geschenkt, der nicht nur die Begrifflichkeit des „Risikobewusstseins“ geschärft hat, sondern er spricht vielmehr von „Risikomündigkeit“.

2. Die Entwicklung, die ich versucht habe aufzuzeigen, hat in wunderbarer Weise gezeigt, wie wichtig es ist, interdisziplinär zu arbeiten und wie sehr wir auf Entwicklungen angewiesen sind, die zunächst unabhängig voneinander in den verschiedenen Disziplinen entstehen. Auch waren und sind für die Entwicklung Public-Private-Partnerships oder auch Public-Public- oder Private-Private-Partnerships unerlässlich.
3. Es hat sich gezeigt, dass „entrepreneurship“, d. h. die Gründung von kleinen, jungen, dynamischen Firmen aus dem akademischen Bereich heraus, einen sehr wichtig Anteil daran hat, ein Gebiet wie das Thema Gesundheit voranzutreiben.
4. Es hat auch dazu geführt, dass wir heute nicht mehr von einem Krankheitsmanagement, sondern von einem lebenslangen Gesundheitsmanagement sprechen können. Hypothesenbasierte Prävention und Therapie – ja wir sprechen heute sogar von „One-health“: Wir und unsere Umgebung pflanzlicher und tierischer Natur.
5. Ich hoffe, es ist deutlich geworden, wie aus der klassischen Medizin molekulare, stratifizierte, echte personalisierte Medizin wird.

Bleibt noch ein Wort zur Genterapie: Nach einer langen Phase eines scheinbaren Dornröschenschlafes sind wir heute in der wunderbaren Situation, auch durch die Arbeit unseres Mitglieds Emmanuelle Charpentier und den neuen Instrumenten CRISPR/Cas, nicht nur neue Hoffnungen für eine präzisere Genterapie entwickeln zu dürfen, sondern auch neue Hoffnungen auf neue Präparate.

So wurden in den letzten Jahren drei neue Therapien zugelassen: Einmal für eine schwere Fettstoffwechselstörung, zum anderen zur Therapie bestimmter Melanome und schließlich zur Therapie eines schweren Immundefekts. Zurzeit laufen kontrollierte Genterapiestudien weltweit in einer dreistelligen Zahl und Deutschland spielt erfreulicherweise erfolgreich in dieser Liga mit. Ob die derzeitige Technologie es rechtfertigt, über Keimbahneingriffe nachzudenken, die ja bisher verboten sind, ist eine Frage, die uns in nächster Zukunft intensiv beschäftigen wird.

Bleibt zu erwähnen, dass es ganz neue Daten gibt, die zeigen, dass die Immuntherapie speziell in der Onkologie mit Hilfe des körpereigenen Abwehrsystems – durch Verwendung patienteneigener T-Zellen – dazu führt, den Tumor anzugreifen und partiell unschädlich zu machen: letzter Schritt zur personalisierten Medizin.

Mein letztes Wort, liebe Kolleginnen und Kollegen, gilt ausschließlich dem „Gentechnologiebericht“. Es ist ein Verdienst von Herrn Hucho, **primär** und frühzeitig in unserer Akademie darauf hingewiesen zu haben, dass es Not tut, die Entwicklung der Bio- und Gentechnologie sorgfältig zu monitorieren, sich mit Vorteilen, Fortschritten, Rückschlägen, falschen und echten Hoffnungen sowie mit dem sich rasant entwickelnden Wissen auseinanderzusetzen, dieses aufzuschreiben und sorgfältig darüber zu informieren. Niemals in der Geschichte der Medizin, so glaube ich ganz fest, war die Entwicklung so spannend und so stürmisch und zwar auf breiter Front in einer Vielzahl von Indikationen so ausgeprägt, wie in den letzten Jahren, die der „Gentechnologiebericht“ zum Thema hatte. Es gibt meines Erachtens kein vergleichbares Werk und keinen vergleichbaren Versuch, die Entwicklungen in dieser Zeit sorgfältig und präzise zu monitorieren, wie es mit diesem Bericht versucht wurde und gelungen ist. Damit wurde zugleich eine Basis geschaffen, immer wieder Fakten für eine Debatte darüber zu liefern, was wir ethisch vertreten können und was wir medizinisch brauchen. Nicht zuletzt auch die Empfehlungen, die ich erwähnt hatte.

Und damit komme ich zum letzten Verdienst dieses Gentechnologieberichts, nämlich, dass er von Anfang an nicht nur die technischen Aspekte berücksichtigt und diskutiert hat, sondern die früher übliche sequenzielle Technikfolgenabschätzung in eine parallele Technikfolgenabschätzung verwandelt hat. Also das, was das Wichtigste überhaupt ist, nämlich Innovationen nicht erst am Ende zu bewerten, sondern schrittweise Nutzen-/Risiko-Abwägungen zu diskutieren, Hilfestellungen für Nutzen-/Risiko-Abwägungen zu geben. Dank Ihnen, Herr Hucho, Herr Müller-Röber, Herr Korte und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie den Autoren des „Gentechnologieberichts“, ist dies gelungen.

Ergebnispräsentation der Diskussion in Kleingruppen und Diskussion mit den Referenten

Martin Korte bat die Versammlung, sich in Gruppen zu je sechs bis acht Personen aufzuteilen, um innerhalb von 15 Minuten folgende Fragen zu diskutieren:

1. Was verbinden Sie mit gentechnisch veränderten Lebensmitteln? Würden Sie sie essen? Wie, würden Sie vorschlagen, sollte diese Frage evaluiert werden?
2. Sollte eine gentechnische Manipulation von menschlichen Embryonen zu Forschungszwecken in Deutschland zulässig sein? Wie, würden Sie vorschlagen, sollte dies evaluiert werden und nach welchen Gesichtspunkten?
3. Sollten genetische Manipulationen menschlicher Embryonen zur Verhinderung schwerer Erbkrankheiten in Deutschland erlaubt werden? Mit Auswirkungen auf ein Individuum oder auf mehrere Generationen? Ergibt sich durch neue, einfachere Techniken auch eine neue Diskussionsgrundlage oder sind die ethischen Fragen gleich geblieben? Wie hängt technische Machbarkeit mit ethischen Regulationsmöglichkeiten zusammen?

Anschließend wurden die vier Referenten auf das Podium gebeten, um die von den „Gruppensprechern“ abgegebenen Statements zu kommentieren bzw. Fragen zu beantworten.

Olaf Dössel: Ich darf Ihnen berichten, dass wir unsere Diskussion mit einer etwas anderen Frage begonnen haben, die aber im Zusammenhang mit dem heutigen Thema steht. Es wurde die Frage in die Runde geworfen: würden Sie der Bestimmung ihres genetischen Codes zustimmen oder beharren Sie darauf, dass Ihr genetischer Code geheim bleibt? Wir haben uns – glaube ich – weitgehend darauf geeinigt, dass wir der Bestimmung unseres genetischen Codes zustimmen würden, wenn der Arzt mich davon überzeugt, dass dies für eine personalisierte Medizin jetzt notwendig ist, er mir das Ergebnis persönlich mitteilt und ich mit ihm vorher im Gespräch regeln kann, dass ich auch ein Recht auf Nichtwissen habe, dass ich bestimmte Dinge gar nicht wissen

möchte. Waren es jetzt in unserer Runde am Ende alle sechs oder waren es vier plus zwei mit Fragezeichen? Ich glaube, vier plus zwei. Es gibt also jemanden in der Runde, der sagt, ich möchte unter gar keinen Umständen, dass mein genetischer Code bestimmt wird.

Dann haben wir uns mit der ersten Frage befasst und hier waren wir uns alle einig: Wir haben sie mit Ja beantwortet. Ich ergänze jetzt: Wir haben Prüfmechanismen in Deutschland, nach denen jedes Lebensmittel, ganz egal ob es genetisch verändert ist oder nicht, geprüft wird. Wir haben so viel Vertrauen in diese Prüfprozeduren, dass wir zugelassene Lebensmittel verzehren, und es wurde auch darauf hingewiesen, dass wir das ja schon dauernd tun. Wir tun das, was wir ohnehin schon tun, jetzt also auch mit Überzeugung.

Wir haben uns anschließend der dritten Frage nach genetischen Manipulationen zugewandt und unsere Diskussion ging dann auch schnell zu der Frage über, ob Defekte repariert oder der Mensch verbessert werden soll. Die einhellige Meinung dazu ist: Nein, den Menschen verbessern, das wollen wir nicht. Aber es ist auch deutlich geworden, dass es da eine Grauzone gibt. Würde man, wenn zu erwarten ist, dass ein Mensch mit 8 Dioptrien kurzsichtig sein wird, sagen, dass das ein Defekt ist, den ich reparieren muss? In der Frage wird ja auf schwere Erbkrankheiten abgehoben, und wir haben uns darauf fokussiert, dass vielleicht der Bundestag eine Positivliste von schweren Erbkrankheiten erstellt und wann genau diese behandelt werden können. Dann sollte es erlaubt sein, sie zu behandeln. Hierbei kam die Frage auf, ob das diesbezügliche Vorgehen eher in Richtung PID (Aussortieren der „schlechten“ befruchteten Eizellen) oder Reparatur gehen sollte. Es gab eine leichte Tendenz, dass reparieren eigentlich besser ist als die PID, denn bei der PID hat man schon das Tor aufgestoßen, um am Ende doch zu sagen, diesen oder jenen Embryo werfe ich weg. Der eine von den Achten ist besser als die anderen sieben. Und schon ist man wieder im Bereich von „*Enhancement*“ (d. h. Verbesserung) angelangt. Unter sehr gut definierten Randbedingungen sagen wir Ja zur Reparatur von befruchteten Eizellen.

Damit folgt automatisch, dass wir auch unter bestimmten Randbedingungen zur zweiten Frage Ja sagen müssen, denn wie soll das möglich werden, wenn wir dies im Rahmen der Beantwortung der dritten Frage für gut befinden. Dann kann es ja nur durch Forschung möglich werden. Dies führt automatisch zu der Frage: Wo kommen die Embryos für die Forschung her? Im Moment dürfen wir – glaube ich – nur zufällig entstandene Embryos für die Forschung in Deutschland benutzen. Wir dürfen nicht selber Embryos zum Zwecke der

Forschung herstellen. In anderen Ländern ist das erlaubt. Ich glaube, wir dürfen diese importieren und das ist sehr kritisch. Hier sind wir in der Kürze der Zeit nicht zu einem Schluss gekommen. Aber es gibt auch Meinungen, die in Richtung einer Gesetzesänderung zielen, damit es unter bestimmten Bedingungen erlaubt ist, dass wir auch selber die Embryos herstellen dürfen, an denen wir diese für uns ja doch gewollte Forschung durchführen können.

Martin Korte: Herzlichen Dank! Das war geballte Information. Herr Fehse, wollen Sie dazu kurz Stellung nehmen?

Boris Fehse: Ja, vielleicht zwei Punkte. Wir dürfen in Deutschland gar keine Embryonen benutzen. Das ist durch das Embryonenschutzgesetz grundsätzlich verboten. Wir haben eine Lösung für embryonale Stammzellen, bei der es eine feste Deadline gibt. Die embryonalen Stammzellen müssen vor dem 1. Mai 2007 im Ausland hergestellt worden sein, dann dürfen wir sie importieren.

Und zum PID-Problem: Nach dem Stand der Technik muss man sagen, wäre es so, dass auch die Korrektur der Embryonen mit PID verbunden wäre und die meisten Krankheiten, die auf so einer Liste wären, wären Krankheiten, die man über PID identifizieren könnte, d. h. im schlimmsten Fall müsste man den gesunden Embryo wegwerfen, damit man einen Kranken behandeln kann, was natürlich absurd wäre. Da die Techniken nicht 100-prozentig sind, müsste man auch hinterher noch einmal PID anwenden und schauen, ob es funktioniert hat und dann auch wieder die aussortieren, bei denen es nicht funktioniert hat. Es ist nicht so einfach, dass wir mit CRISPR/Cas die Embryonen retten, die wir sonst aussortieren würden, sondern es ist tatsächlich so, dass wir das eine nicht ohne das andere bekommen.

Martin Korte: Herzlichen Dank für das kurze Statement! Wir kommen dann zur zweiten Gruppe.

Peter Hegemann: Unsere Arbeitsgruppe hat sich erst einmal ein bisschen mit dem Hintergrund beschäftigt, weil die meisten aus unserer Gruppe Geistes- und Sozialwissenschaftler sowie Maschinenbauer sind. Deswegen muss man ein paar Hintergrunderklärungen geben. Wir haben uns Gedanken gemacht über den Punkt 1: Würden Sie genetisch veränderte Lebensmittel essen? Hier habe ich aus der Diskussion mit der Leopoldina die Amerikaner eingeführt,

denn die sind, wie sehr häufig, besonders interessant. Dort ist der Anteil derjenigen, die die Gentechnologie ablehnen, viel höher als in Deutschland – übrigens über 90 % –, trotzdem essen 98 % der Amerikaner täglich gentechnisch veränderte Nahrungsmittel, weil es in den USA keine Kennzeichnungspflicht gibt. Der nächste Punkt, den ich hier anführen möchte, ist der, dass wir mit der gentechnikfreien Landwirtschaft natürlich einen gewissen Kolonialismus betreiben, weil wir in großem Maße gentechnisch veränderte Futtermittel aus Südamerika einführen, die wir an unsere Tiere verfüttern. Da sollte natürlich Transparenz geschaffen werden. Weiterhin ist dazu zu sagen, dass die Dinge in Deutschland vorwiegend psychologisch bedingt sind, weil eine Gefährdung nicht wirklich nachgewiesen werden kann, wie man in den USA beobachten kann, aber wir brauchen einen großen Kosten- oder Nutzensvorteil für gentechnische Nahrungsmittel, denn sonst kann man sie nicht verkaufen. Hierzu gibt es interessante Studien auch von den Studierenden der Universität Potsdam, die gezeigt haben, was passiert, wenn man drei identische Kartoffeln unterschiedlich als „Bio“, „Normal“ oder „gentechnisch verändert“ anbietet. So werden die gentechnisch veränderten interessanterweise nur gekauft, wenn sie mehr als 20 % billiger sind oder besser aussehen. Was wir benötigen, ist eigentlich ein Übergang von einer methodischen Verhinderung der gentechnischen zu einer produktorientierten Vorgehensweise. Meiner Meinung nach brauchen wir eine Kennzeichnungspflicht, und dann wird sich sehr schnell zeigen, dass ein Großteil der Bevölkerung auch gentechnisch veränderte Nahrungsmittel zu sich nehmen wird, wenn sie feststellt, dass es keine nachweisbaren Unterschiede gibt. Das war es zu Punkt 1. Zu Punkt 2 oder 3 sind wir nicht weitergekommen als unsere Vorredner.

Martin Korte: Das war doch schon eine ganze Menge. Herzlichen Dank! Herr Renn, möchten Sie dazu kurz Stellung nehmen?

Ortwin Renn: Es gibt eine ganze Reihe von Untersuchungen, die zeigen, dass Menschen, die sich in Umfragen gegen Gentechnik aussprechen, neugierig genug sind, gentechnisch veränderte Lebensmittel zu kaufen, wenn sie im Supermarkt angeboten werden. Wir haben auch in anderen Anwendungsbereichen – etwa bei bestrahlten Lebensmitteln – zeigen können, dass die Zurückhaltung der Kunden langsam aufweicht, wenn solche Produkte über längere Zeit in den Geschäften angeboten werden. Zudem gibt es immer Gruppen, die gerne das Prickelnde und Neue haben wollen. Die würden

bewusst den Joghurt kaufen, der mit großen Lettern verkündet, dass er gentechnisch veränderte Substanzen erhält, die bestimmte Funktionen besser erfüllen (etwa tolles Fruchtaroma).

Nun zu Ihrem zweiten Punkt: Wir erleben bei gentechnisch veränderten Lebensmitteln schnell eine Fundamentaldiskussion zwischen Befürwortung und Ablehnung. Die Zwischentöne fehlen. Die Agrarindustrie hat in dieser Hinsicht den großen Fehler begangen, Gentechnik im Agrarbereich mit pestizid- und herbizidresistenten Pflanzen einzuführen. Dieser Nutzen der Resistenz gegenüber Pestiziden und Herbiziden wird von den meisten Menschen nicht als Nutzen, sondern vielmehr als ein Problem wahrgenommen. D. h., ich habe noch einmal einen zusätzlichen Nutzenverlust, indem ich sage a) ich sehe gar keinen Zusatznutzen für mich als Verbraucher – besser schmecken sie ohnehin nicht – und b) sie fördern auch noch genau die Landwirtschaft, die ich gar nicht will. Wenn man dagegen die ersten Anwendungen auf unbestreitbare, gesellschaftlich anerkannte Vorteile hin ausgerichtet hätte, wäre die Debatte vielleicht anders gelaufen. Ich denke hier etwa an Vitamin A-angereicherten Reis, der wirklich Menschen bei der Gesundheitsvorsorge helfen kann.

Martin Korte: Die nächste Gruppe bitte.

Julia Fischer: Unser Beitrag schließt sich nahtlos an Herrn Renns Ausführungen an. Bevor ich die erste Frage beantworte bzw. unsere Überlegungen referiere, möchte ich mich erst einmal für dieses erfrischende Format bedanken. In unserer Gruppe bestand Konsens, dass man die Grüne Gentechnologie als solche nicht beurteilen kann, ohne die wirtschaftlichen und ökologischen Folgen zu betrachten. Die Technologie an und für sich ist nicht das Problem, sondern möglicherweise eher die Bedingungen, unter denen sie eingesetzt wird. Ich erinnere hier als Biodiversitätsforscherin (im weitesten Sinne) auch daran, dass wir einen wirklich dramatischen Verlust der Artenvielfalt haben: „Insectageddon“ ist derzeit ein ganz aktuelles Thema, nämlich dass die Insektenanzahl und die Vielfalt deutlich zurückgehen und dass in diesem Kontext natürlich auch überprüft werden muss, in welcher Weise der Einsatz z. B. von herbizidresistenten Pflanzen mit dem entsprechenden Einsatz von Herbiziden dazu beiträgt.

Annette Grüters-Kieslich: Ich möchte zur dritten Frage, mit der wir uns auch beschäftigt haben, etwas sagen. Hier besteht ein klassischer Konflikt

zwischen gesellschaftlichem und Individualinteresse. Wir haben das Problem, dass die PID vor dem Eingriff in den Embryo mit CRISPR/Cas favorisiert wird, was seinerseits einen erheblichen Diskurs in unserer Gesellschaft erfordert. Wenn man bei einer PID ganz bewusst einen Embryo eliminiert, bei dem ein Gen defekt ist, ein Protein fehlt oder falsch ist oder bei einem Embryo genau diesen Fehler korrigiert, muss man sich einfach darüber klar werden, dass man ein einzigartiges Wesen durch die Mischung der vielen Gene, die wir haben, einfach aussortiert, während man bei dem andern einfach nur ein einziges Gen korrigiert und den Rest als gegeben hinnimmt. Diese Diskussion findet nicht statt. Die Delegation an die Bundesregierung oder an ein Parlament, eine Liste von solchen Krankheiten zu erstellen, ist auch – so glaube ich – schwierig. Wir glauben, dass wir in der Wissenschaft vielmehr einen intensiveren Diskurs darüber benötigen, wie wir mit diesen neuen Möglichkeiten umgehen, weil wir nicht das Individualinteresse einer betroffenen Familie, die solche Nachkommen hat, völlig ausblenden und sagen können, das müssen die weiter ertragen, obwohl wir über diese Technologien verfügen. Das würde dem Anspruch unserer Gesellschaft auch nicht gerecht werden, wenn wir diese Familien einfach stehen ließen und sagten, wir müssen das erst einmal zu Ende diskutieren.

Martin Korte: Herzlichen Dank! Herr Stock, zur Gentherapie: Sie haben gesagt, Sie seien eigentlich ganz froh, dass die Wissenschaftler wieder ins Labor gegangen sind, um eine mögliche Verbesserung der Techniken zu überprüfen. Heißt das, Sie leiten daraus auch einen Anspruch ab, dass es auf diesem Gebiet Therapien geben muss?

Günter Stock: Ja.

Martin Korte: Danke, Herr Stock! Wir gehen jetzt zur nächsten Gruppe.

Christine Windbichler: Wir haben uns hauptsächlich mit der dritten Frage befasst, nämlich: Sollten genetische Manipulationen in Deutschland erlaubt werden? Es kommt mit Sicherheit das sogenannte Dambruchargument, d. h., wenn man das in Deutschland isoliert nicht zulässt, es aber möglich ist, dann wird es anderwärts gemacht. Insofern bringt eine Diskussion allein auf nationaler Ebene nicht viel. Was möglich ist, wird erfahrungsgemäß auch gemacht. Damit ist die Diskussion aber nicht tot. Man könnte dem entgegen-

halten, dass es auch so eine Art wie in der Zeit gestreckte Wettbewerbssituationen gibt, d. h. technische Eingriffs- und Regulierungsmöglichkeiten, die in unterschiedlicher Weise vorhanden sind. Man wird sehen, welche Folgen das hat, denn der Zugriff auf die Möglichkeit hat eventuell negative Effekte auf die gesamte Gesellschaft, die wir noch nicht kennen. Insofern kann sich da durchaus etwas einspielen und deshalb ist es gleichwohl sinnvoll, trotz dieser Dammbrechmöglichkeit über differenzierte Möglichkeiten nachzudenken. Die Beherrschbarkeit von Nebenwirkungen spielt sicher eine ganz große Rolle, denn je beherrschbarer sie sind, desto eher kann man sich den Eingriffen nähern. Das ethische Problem dabei ist, dass die unmittelbar betroffene Person, nämlich das so produzierte Kind, ebenso wenig wie nachfolgende Generationen Möglichkeiten des *informed consent* haben. Dem kann man sich auf verschiedene Weise nähern: Man könnte sagen, dass bei der ersten Generation sichergestellt werden müsste, dass diese Personen nicht reproduzieren, aber das wäre natürlich ein sehr harscher Eingriff. Eine weitere Möglichkeit wäre die Aufklärung und hier kommt ein anderer ethischer Gesichtspunkt ins Spiel. Wie steht es denn um die Eingriffe, die ganz konventionell ständig in unserer Gesellschaft vorkommen? Die Mutter, die raucht, trinkt und Drogen nimmt oder die Eltern, die Kinder haben, obwohl sie wissen, dass sie genetisch vorbelastet sind und dass ihre Kinder ein ganz hohes Risiko haben, Morbus Crohn, Diabetes oder noch gravierendere Krankheiten zu haben, und die sich gleichwohl bewusst dafür entscheiden und sagen, Kind ist Kind, ich nehme, was kommt. Das sollte man parallel dazu betrachten. Ein weiterer Gesichtspunkt war die Verfügbarkeit solcher Methoden. Das könnte – krass gesagt – ein Spielzeug für reiche Länder sein. Hier spielt einerseits eine Rolle, dass Patentschutz zeitlich sehr begrenzt ist und somit die Verfügbarkeit aus diesem Gesichtspunkt sich automatisch sehr schnell verbreitern wird. Es bleibt aber andererseits das Risiko der Skalierung, also der quantitativen Elemente, in welchen Ländern so etwas breitflächig möglich ist. Die Aufmerksamkeit wird dann eben auf Afrika und Südostasien gelenkt und dadurch wird sich möglicherweise doch ein arges Ungleichgewicht perpetuieren – vielleicht mit guten, vielleicht mit schlechten Folgen.

Martin Korte: Herzlichen Dank! Eine Frage an Herrn Hucho: Haben Sie manchmal Angst, dass sich bei CRISPR/Cas ganz viele Effekte herausstellen könnten, von denen man jetzt noch gar nichts weiß?

Ferdinand Hucho: Ja, es wurde angedeutet, dass es natürlich Immunantworten geben kann. Möglicherweise können Abstoßungsreaktionen auftreten, weil die Antigene unserem Immunsystem von Bakterieninfektionen her bekannt sind. Es kann aber auch oft zu sogenannten Target-Effekten kommen, d. h., wenn die Präzision bei 99 % liegt, dann bleibt immer noch 1 %, dass es irgendwo anders wirkt, wo man es eigentlich nicht haben will, und das kann verheerende Folgen geben. Also, ich glaube schon, dass da vieles passieren kann und was jetzt nicht einfach so unbesehen zugelassen werden sollte.

Martin Korte: Lassen Sie uns zur nächsten Gruppe kommen.

Bernhard Jussen: Unsere Gruppe hat zwei Aspekte markiert. Das Grundproblem ist in unseren Augen das Misstrauen gegenüber der Effektivität der Kontrollen durch demokratische Institutionen, da die ökonomischen Interessen nicht durchschaubar sind. Dieses Vertrauen herzustellen, wäre der erste Schritt (Stichwort Glyphosat, auch der dramatische Einbruch der Insektenpopulation ist erst jetzt ein präsentenes öffentliches Thema geworden). Bislang sind wir noch nicht sicher, ob es eine Kennzeichnungspflicht für gentechnisch manipulierte Nahrung geben wird, kurz, es gibt kein Vertrauen in die zuständigen Institutionen.

Im Hinblick auf das Ethikproblem gäbe es aus unserer Sicht noch zwei Aspekte beizutragen: Zum einen müssten die ökonomischen Schaltstellen ethischer Diskussionen deutlich werden, etwa die Effekte auf die Krankenkassen oder die Interessen der Hersteller. Zum anderen scheint das Ethikproblem die Fortsetzung eines nicht lösbaren ethischen Dilemmas zu sein, das die Pränataldiagnostik immer schon hatte, das immer schon pragmatisch gelöst wurde und nur so gelöst werden kann. Man kann nicht hoffen, dass es sich durch bessere Information schon regeln werde. Der Vortrag klang manchmal so, als müsse man nur lange genug warten, damit die Leute die Ungefährlichkeit gentechnisch behandelte Lebensmittel begreifen.

Martin Korte: Herzlichen Dank! Eine Frage an Herrn Renn: Wie ist denn die Vertrauenswürdigkeit in die Wissenschaft in Deutschland?

Ortwin Renn: Thema Vertrauen: ich bin sehr froh, dass Sie dieses wichtige Thema angesprochen haben. Es gibt viele Menschen, die den Behörden vertrauen, aber die Zahl geht zurück. Immer weniger sind der Ansicht, dass die

Novel Food-Verordnung der EU oder auch die hiesigen Lebensmittelbehörden schon dafür sorgen werden, dass unsere Lebensmittel sicher und gesund sind. Wer jedoch dieses Vertrauen nicht hat, der hat Angst vor Neuerungen in einem Bereich, der für das eigene Leben zentral ist. Wenn es eine Innovation im Lebensmittelbereich gibt, so sind sich diese Menschen nicht sicher, ob die Behörden genau prüfen oder ob sie nicht mit den Chemiefabriken unter einer Decke stecken.

Vertrauen ist der Kitt arbeitsteiliger Gesellschaften. Eine Gesellschaft, die zunehmend arbeitsteilig ausgerichtet ist, ist auf gegenseitiges Vertrauen angewiesen. Gleichzeitig sinkt aber in unserer Gesellschaft das Potenzial an Vertrauen in die Versprechungen von Politik und Wirtschaft. Wir haben heute nicht mehr die Fähigkeit, die Aussagen über Bedrohungen, die uns in der Gesundheit oder auch in der Umwelt als Risiko erscheinen, durch eigene sinnliche Wahrnehmung oder durch eigene Erfahrung zu beurteilen. Das ist das wirklich Neue und d. h., wir sind auf Informationen Dritter angewiesen, denen der einzelne vertraut oder nicht. Ich kann ins Internet schauen – z. B. zum Thema Glyphosat – und finde zu jeder noch so abstrusen Aussage einen entsprechenden „Professor“, der diese Aussage bestätigt. Wie kann ich mir da als nicht kompetenter Laie – und der bin ich auf allen Gebieten außer denen, auf denen ich Bescheid weiß – in irgendeiner Form ein Urteil bilden? Diese Unfähigkeit, Sachaussagen selber überprüfen zu können, ist eine der Ursachen für den Siegeszug der Fake News. Wir bilden unser Urteil nicht mehr nach dem Wahrheitsgehalt von Aussagen, weil wir die nicht beurteilen können und wir den entsprechenden Eliten auch weniger Vertrauen entgegen bringen, sondern auf Basis von Sympathie gegenüber denjenigen, die Wahrheitsansprüche stellen. Wenn mir langhaarige Menschen, die keine Krawatte tragen, besonders sympathisch sind, dann traue ich denen und nicht den Anzugträgern. Die Aussage selber spielt dabei kaum eine Rolle mehr. In der Psychologie sprechen wir hier von der Dominanz peripherer Merkmale zur Beurteilung von Glaubwürdigkeit. Das gilt natürlich auch für die Gentechnik, wirkt aber weit darüber hinaus.

Martin Korte: Herzlichen Dank! Wir kommen zur nächsten Gruppe.

Ulrike Kuhlmann: Wir haben uns die Freiheit genommen, zu diesen drei Fragen, die vorgegeben waren, eine vierte Frage hinzuzufügen, nämlich die nach dem ökonomischen Hintergrund der ganzen Problematik. Gerade, wenn

man so einen Begriff hört wie personalisierte Medizin, dann klingt das schon teuer, und es hat sich ja auch herausgestellt, dass an dieser Stelle Firmen beteiligt sind, die auch erhebliche Investitionen geleistet haben, was ich wiederum bezahlen muss. Im Grunde waren wir uns einig, dass wir akzeptieren, dass die Gentechnologie gerade in der Hinsicht, wie sie in der Medizin angewandt wird, Nutzen bringt und auf jeden Fall eine Akzeptanz hat und dass man eher darüber nachdenken muss, wie man es schafft, diese Art von Medizin auch möglichst allen, die sie brauchen, zugänglich zu machen. Das ist eine Sache der Gesellschaft. Wir haben diese Diskussion über „Obamacare“ in den USA erlebt, was sicherlich jetzt in Frage gestellt wird und wodurch solche Projekte damit überhaupt nicht mehr möglich sind. Es ist aber auch eine Frage der Schaffung eines gerechteren Zugangs. Es ist möglicherweise so, dass man den reichen Ländern diese Medikamente sehr teuer verkaufen kann, um sie dann für Arme leichter zugänglich zu machen, aber es gehört auch eine Infrastruktur dazu. An und für sich ist personalisierte Medizin etwas, das nie billig ist, weil es immer sehr speziell auf eine Person zugeschnitten ist und meistens auch seltene Krankheiten betrifft. Die Frage der Schaffung eines breiten Zugangs ist im Endeffekt auch eine ethische Frage.

Martin Korte: Herzlichen Dank! Ich würde gern mit Blick auf die Zeit weitergehen. Wenn einer zuckt, dann darf er etwas sagen. Herr Stock zuckte, der will auch etwas sagen.

Günter Stock: Ich muss zucken, Frau Kuhlmann hat mich auch angesprochen, jedenfalls non-verbal. Ich glaube, das ökonomische Interesse muss differenziert werden. Es ist gefährlich, wenn es Monopole gibt, die lange Zeit bestehen. Ja, die molekulare Medizin war und ist teuer. Ganz anders ist es bei der personalisierten Medizin. Ich komme gleich darauf zurück. Wenn ein Medikament auf den Markt kommt, läuft nach ungefähr fünf Jahren der Patentschutz aus und dann sind die Preise bei 20 % des alten Preises. Das ist auch der Grund, warum die Verbreitung dann deutlich zunimmt. Was die personalisierte Medizin anlangt, ist das ein ganz neues Thema, weil – und darunter leidet die Pharmaindustrie – sie noch nicht weiß, wie sie damit umgehen soll. Sie werden in Zukunft vor Ort im Krankenhaus in speziellen Laboratorien ihre T-Zellen modifizieren können und die Frage, welche Rolle dort eine Großindustrie noch spielt, ist eine völlig ungelöste Frage. Ob dieses dann teurer wird oder weniger teuer, ist eine Frage, die noch längst nicht

entschieden ist, weil wir momentan noch im experimentellen Stadium sind. Und wenn ich ein Drittes sagen darf: Es gab eine große Initiative, AIDS-Medikamente nach Afrika zu bringen und Sie wissen, woran es gescheitert ist. Es ist nicht daran gescheitert, dass die Medikamente nicht kostengünstig zur Verfügung gestellt wurden, sondern weil die Infrastruktur – sowohl die Verteilungsinfrastruktur als auch die ärztliche Infrastruktur – dem Thema nicht gewachsen war. D. h. also, wir müssen, wenn wir ernsthaft helfen wollen, sehr viel in die Infrastruktur investieren. Ich glaube, das ist der Weg, und ich denke, wir haben auch mittlerweile „gelernt“, dass Entwicklungshilfe den Ländern und nicht uns zu helfen hat.

Martin Korte: Herr Fehse wollte das noch kurz kommentieren.

Boris Fehse: Genau. Die personalisierte Medizin muss nicht per se teurer sein, weil wir im Idealfall eben nicht die 60 % Patienten behandeln, die das Medikament nicht vertragen oder keinen Nutzen davon haben. Gerade bei diesen teuren Medikamenten wäre es sehr gut, vorher zu wissen, ob es anspricht oder nicht, weil wir dadurch im Idealfall viel Geld sparen könnten.

Martin Korte: Wir nehmen das mal so als Diskussionsbeitrag und gehen zur nächsten Gruppe.

Martin Carrier: Wir haben uns vor allen Dingen mit der ersten Frage beschäftigt und es ist bereits viel gesagt worden, sodass ich mich kurz fassen kann. Der erste Punkt betrifft die Evaluationskriterien für gentechnisch veränderte Lebensmittel. Hierbei sollten wir vor allem die internen Chancen und Risiken und den sozialen Kontext bedenken. Der ökologische Kontext ist ja vorhin schon bei Frau Fischer angesprochen worden. Gentechnik im Agrarbereich ist heute häufig mit Saatgutmonopolen und mit dem Ausliefern an eine globale Lebensmittelindustrie verbunden, die dann den südamerikanischen Kleinbauern übergestülpt wird. Das halten wir für einen wesentlichen berücksichtigungswerten Punkt, d. h. hier geht es darum, die Verfahren der Einführung transparent zu machen und sie so zu gestalten, dass Interessen fair abgewogen und berücksichtigt werden. Das ist vor allen Dingen eine Aufforderung an die Gestaltung einer vernünftigen Wissenschaftskommunikation, einer Risikokommunikation – und hier sehen wir uns als Akademie in der Pflicht. Der zweite Punkt ist, dass die Grüne Gentechnik vor allen Dingen

daran krankt, dass sie keine breit akzeptierten Vorteile zu Wege gebracht hat. Das wäre ja die Herausforderung, genau solche zu schaffen. Es gibt eigentlich genug davon. Es geht z. B. darum, schädlingsresistente Pflanzen zu schaffen statt herbizidresistente, um den Einsatz von Herbiziden entsprechend zu vermindern, also Gentechnik zur Förderung einer grünen Agrarindustrie zu benutzen. Außerdem geht es darum, dem Wachstum der Bevölkerung dadurch gerecht zu werden, dass man etwa zusätzliche Böden durch salztolerante Pflanzen bebauen kann, d. h. Pflanzen, die – gerade auch mit Blick auf den Klimawandel – Trockenperioden ertragen können. Ich glaube, hier liegen ganz manifeste Vorteile und auch die gehören entsprechend kommuniziert, was wiederum in unseren Aufgabenbereich fielen.

Martin Korte: Herzlichen Dank!

Ortwin Renn: Ich würde all diesen Punkten zustimmen. Das Thema Mythen ist eng mit Nahrungsmitteln und Landwirtschaft verwoben. Alle kennen das Bild von den bösen großen Agrarindustrien, die den Leuten unnötige, wenn nicht sogar ungesunde Produkte aufzwingen und den armen Kleinbauern in Indien unter Druck setzen. Solche Klischees sind selten wahr, aber sie haben eine große Strahlkraft.

Martin Korte: Herzlichen Dank! Die nächste Gruppe, bitte.

Carola Lentz: „Es ist alles schon gesagt, nur noch nicht von uns ...“. Wir haben uns auch mit der ersten Frage beschäftigt und das Stichwort Copyright diskutiert. Wir sind zu ganz ähnlichen Thesen wie unsere Nachbarn gelangt, und ich erwähne vielleicht nur Folgendes ergänzend: Auf der ökologisch-biologischen Ebene haben wir auch noch einmal festgehalten, dass die Frage spontaner oder induzierter Genmutation durch Züchtung nicht in Frage gestellt wird, weil wir nichts von dem Vielen essen könnten, was wir essen, wenn das nicht ständig praktiziert worden wäre. Insofern ist es eigentlich ein Kontinuum, in dem sich hier diese neueren Formen der Genmanipulation bewegen. Es wird aber in der öffentlichen Kommunikation nicht so wahrgenommen; es wird als neue Qualität, als Bruch wahrgenommen. Die Kennzeichnungspflicht war auch ein Thema in unserer Gruppe, allerdings mit dem Tenor, dass auch das natürlich bei komplexen Lebensmitteln außerordentlich komplex ist. Da stellt sich die Frage: Wie viel Prozent müssen denn drin

sein, damit ich kennzeichnen muss? Und am Ende gelange ich dann zu der Erkenntnis, dass vielleicht alles doch schon irgendwo auch mit vermischt ist. Die soziale und ökonomische Kontextabschätzung war für uns ebenfalls ein wichtiges Thema. Sie haben das schon so wunderbar erläutert, da brauchen wir nichts mehr hinzuzufügen. Technik muss also in einem Zusammenhang mit der Produzentenseite gesehen werden, d. h. man muss fragen, wer nutzt sie mit welchen Möglichkeiten des Zugangs usw. Ähnliches gilt für die Konsumentenseite, jedoch ist eben der Nutzen für den Konsumenten nicht so ohne weiteres ersichtlich, beispielsweise in einem besseren Geschmack oder in einer besseren Haltbarkeit. Auch da besteht entweder ein Problem auf der Sachebene oder auf der Ebene der Kommunikation.

Martin Korte: Jetzt bitte ich die letzte Gruppe um ihren Beitrag.

Peter Gaehtgens: Ich bin auch nicht ganz sicher, wenn ich mir einen Kommentar zum Verfahren erlauben darf, ob unsere Gruppe die Ernsthaftigkeit sowohl des Verfahrens als auch der gestellten Fragen verinnerlicht hat. Aber immerhin berichte ich wahrheitsgemäß, dass die spontane Antwort auf die erste Frage war, dass wir nichts gegen solche Lebensmittel haben, sofern sie geschmacklich besser sind als das, was sonst angeboten wird. Dies unter der Rubrik Unernsthaftigkeit. Aber die Frage wurde, wie offenbar auch in der Gruppe vorher, dann doch genauer betrachtet, und der wesentliche Schluss war, dass wir wohl deswegen eine Aversion gegen derart hergestellte Lebensmittel haben, weil sie eben technisch hergestellt sind, denn genetisch veränderte haben wir ja schon unablässig akzeptiert. Wir haben uns an die Einführung der Kartoffel in Europa und insbesondere an ihren Siegeszug in Deutschland erinnert – war die Kartoffel doch damals ein genetisch völlig unbekanntes Wesen. Aber es gab damals keinerlei Zurückhaltung, Kartoffeln anzubauen und zu essen. Was gentechnisch hergestellte Lebensmittel anbetrifft, so meinte man in der Gruppe, sei es mehr das Misstrauen gegenüber einem Verfahren, das der Mensch selbst erfunden und eingeführt hat, im Gegensatz zu dem, das die Natur unablässig anwendet, um Spontanmutationen herzustellen. Insofern ist diese erste Frage, so harmlos sie klingt, doch nicht ganz so harmlos. Das hat dazu geführt, dass in der Abstimmung zu der zweiten Teilfrage, ob wir gentechnisch hergestellte Nahrungsmittel essen würden, die Antwort überwiegend positiv war. Aber wir haben offensichtlich als Akademiemitglieder ein sehr viel unverfälschteres Verhältnis zu Forschung,

Entwicklung und Innovation, was ein Mitglied unserer Gruppe dadurch unterstrichen hat, dass die Begriffe, die wir mit gentechnisch veränderten Lebensmitteln assoziieren, zwar überwiegend solche der Distanzierung waren oder zumindest der Skepsis, aber doch auch der Begriff Optimierung vorkam. D. h. die Vorstellung, dass diese gentechnischen Veränderungen den Zweck der Optimierung dieser Lebensmittel verfolgen, nämlich ihrer besseren Verträglichkeit und Haltbarkeit, und daher insbesondere mit der Gesundheit des Menschen verbunden ist. Insofern gibt es dann doch eine sehr viel differenziertere Haltung dazu. Die dritte Teilfrage hat uns eigentlich deswegen sehr beschäftigt, weil wir sie schlecht formuliert fanden. Sie haben uns drei Fragen gestellt und in der dritten fragen Sie, wie sollte man „diese Frage“ evaluieren. Dieser Singular hat uns irritiert. Wir haben uns dann auf eine Interpretation geeinigt, dass die Frage der Kontrolle gentechnisch veränderter Lebensmittel gestellt sei. Hier war in unserer Gruppe im Endeffekt ein erstaunlich großes Vertrauen in Staat und staatliche Verwaltung zu registrieren. Wir waren einhellig der Meinung, dass das nur der Staat und seine Verwaltung sein können und dass es unter Umständen des Instruments der Gesetzgebung bedarf. Wir hatten ein sehr viel größeres Misstrauen gegenüber der Möglichkeit, Herstellern, Produzenten und Entwicklern die Kontrolle zu überlassen. Das erleben wir gerade auch bei der Diesel-Diskussion, wo sich die Frage stellt, ob nun die Autoindustrie oder doch lieber der Gesetzgeber tätig werden solle. Hierbei reflektieren wir, was in der allgemeinen Bevölkerung auch eine Grundhaltung ist. Insofern ist dies eine Frage des Vertrauens in uns selbst und in das, was die Gesellschaft als Kollektiv in Wissenschaft, Forschung wie auch in der Wirtschaft unternimmt. Wir vertrauen letzten Endes darauf, dass das, was der Mensch an Veränderungen der natürlichen Umwelt aktiv betreibt, eine ähnliche Qualität hat wie das, was die Natur selber macht. Damit ist dann die Frage nach den Kriterien gestellt, nach denen Evolution geschieht. Wenn wir sagen, das passiert alles nur „zufällig“, was aber der Mensch macht, passiert nicht zufällig, sondern ist zielgerichtet und absichtsvoll, dann stellen wir die Frage nach Zielen und Absichten dessen, was der Mensch selbst mit sich und seiner Umwelt anstellt.

Martin Korte: Herzlichen Dank auch für dieses letzte Statement! Bleibt mir noch zu sagen, dass ich mich bei allen Mitwirkenden bedanken darf. In dem Fall ist es die gesamte Akademie, weil Sie alle auch fleißig mitgearbeitet haben, die Redner natürlich ganz besonders, die Akademie-Administration in

noch weiterem Maße. Ich möchte noch darauf hinweisen, dass jetzt der Zeitpunkt wäre, wo die interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ eigentlich ihre Arbeit aufnehmen würde und quasi aus dem, was gesagt wurde, anhand von Indikatoren versuchen würde zu destillieren, was gibt es dazu an Forschung, an Daten, an Veröffentlichungen, an Forschungsanträgen, was gibt es dazu möglicherweise auch schon an Patentanmeldungen, um sich dann eben ein Bild zu verschaffen, wie sich die Datenlage in verschiedenen Disziplinen darstellt. Ich bedanke mich noch einmal bei Ihnen allen.

Die Autoren

FEHSE, Boris, geb. 1966; Biomediziner; W3-Professur für Zell- und Gentherapie, Leiter der gleichnamigen Forschungsabteilung in der Klinik für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)

HUCHO, Ferdinand, geb. 1939; Biochemie; Universitätsprofessor a. D. für Biochemie an der Freien Universität Berlin

KORTE, Martin, geb. 1964; Neurobiologie; W3-Professur für Zelluläre Neurobiologie und Direktor des Zoologischen Instituts der TU Braunschweig

RENN, Ortwin, geb. 1951; Risiko- und Umweltsoziologie, Technikfolgenabschätzung; Wissenschaftlicher Direktor am Institut für Transformative Nachhaltigkeitsforschung (IASS), beurlaubter Professor für Technik- und Umweltsoziologie an der Universität Stuttgart, Direktor der Dialogik gGmbH für Kommunikations- und Kooperationsforschung in Stuttgart

STOCK, Günter, geb. 1944; Physiologie; Präsident der ALLEA – All European Academies, Vorstandsvorsitzender der Einstein Stiftung Berlin, Präsident der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (2006–2015)

