

Zweiter Gentechnologiebericht

Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland

Interdisziplinäre Arbeitsgruppen
Forschungsberichte

Herausgegeben von der
Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Band 23

Zweiter Gentechnologiebericht

Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland

Bernd Müller-Röber, Mathias Boysen, Boris Fehse, Ferdinand Hucho,
Kristian Köchy, Jens Reich, Hans-Jörg Rheinberger, Hans-Hilger Ropers,
Karl Sperling, Anna M. Wobus



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

Der Verlag und die Autoren haben alle Sorgfalt walten lassen, um vollständige und akkurate Informationen in diesem Buch zu publizieren. Der Verlag übernimmt weder Garantie noch die juristische Verantwortung oder irgendeine Haftung für die Nutzung dieser Informationen, für deren Wirtschaftlichkeit oder fehlerfreie Funktion für einen bestimmten Zweck. Ferner kann der Verlag für Schäden, die auf einer Fehlfunktion von Programmen oder Ähnliches zurückzuführen sind, nicht haftbar gemacht werden. Auch nicht für die Verletzung von Patent- und anderen Rechten Dritter, die daraus resultieren. Eine telefonische oder schriftliche Beratung durch den Verlag über den Einsatz der Programme ist nicht möglich. Der Verlag übernimmt keine Gewähr dafür, dass die beschriebenen Verfahren, Programme usw. frei von Schutzrechten Dritter sind. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Der Verlag hat sich bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber dennoch der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das einfache branchenübliche Honorar gezahlt.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Alle Rechte vorbehalten
1. Auflage 2009

Herausgeber: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW)
Verlegerische Betreuung im Auftrag der BBAW: Forum W – Wissenschaftlicher Verlag, Dornburg

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Printed in Germany

ISBN: 978-3-940647-04-7

Vorwort

Mit dem vorliegenden zweiten deutschen Gentechnologiebericht legt die interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW), vier Jahre nach dem Erscheinen ihres ersten Berichts (verfügbar unter www.gentechnologiebericht.de/gen/publikationen), wieder ihr umfassendes Monitoring zu den aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der Gentechnologie in Deutschland vor. Wissenschaftliche und technologische Fortschritte, teilweise hitzig geführte öffentliche Diskurse um Chancen und Risiken und die wechselnde Brisanz der Themen prägen nach wie vor die Auseinandersetzungen um die verschiedenen Anwendungen der Gentechnologie. In den letzten Jahren hat die Arbeitsgruppe diese dynamische Entwicklung in Publikationen zu Einzelthemen der Gentechnologie nachgezeichnet: Stammzellforschung (2006), grüne Gentechnik (2007), Gendiagnostik (2007) und Gentherapie (2008).

Nun ist es an der Zeit, das Langzeitmonitoring fortzusetzen und das facettenreiche Spektrum gentechnologischer Themen als Ganzes erneut in den Blick zu nehmen: Der vorliegende zweite Bericht betrachtet interdisziplinär den aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik auf verschiedenen Gebieten der Gentechnologie. Das Indikatoren-gestützte Monitoring, das in den letzten Jahren auf Basis definierter Problemfelder etablierte wurde, wird dabei konsequent fortgeführt; Datenreihen werden ergänzt, neue Perspektiven aufgegriffen und mittlerweile weniger aktuelle Themen ausgeklammert. In Überblicksartikeln werden vier ausgewählte Themenbereiche betrachtet: die Forschung an pluripotenten humanen Stammzellen, die molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin, die somatische Gentherapie sowie der Gentechnologeeinsatz in Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft. Zwei Querschnittsthemen, eine allgemeine Darstellung aktueller wissenschaftlicher und technischer Entwicklungen in der Grundlagenforschung sowie die Vorstellung eines allgemeinen ethischen Kategoriensystems für gentechnologische Anwendungen, runden den Bericht ab.

Die Interdisziplinarität der Arbeit wird getragen durch die große Bandbreite der Fachdisziplinen, die in der Arbeitsgruppe vertreten sind. Die Mitglieder Bernd Müller-Röber (Sprecher der Arbeitsgruppe; Pflanzenmolekularbiologie, Biotechnologie), Boris Fehse (Biomedizin, Zell- und Gentherapie), Ferdinand Hucho (Biochemie, Neurochemie), Kristian

Köchy (Wissenschafts- und Naturphilosophie, Bioethik), Jens Reich (Medizin, Molekularbiologie), Hans-Jörg Rheinberger (Molekularbiologie, Wissenschaftsgeschichte), Hans-Hilger Ropers (Molekulare Genetik), Karl Sperling (Humangenetik) und Anna M. Wobus (Zellbiologie, Stammzellforschung) verantworten die Aussagen des Berichts. Koordiniert und wissenschaftlich ergänzt werden ihre Arbeiten durch die Geschäftsstelle: Mathias Boysen (Leiter der Geschäftsstelle; Mikrobiologe, Politologie), Silke Domasch (Sprach- und Sozialwissenschaften) und Angela Osterheider. Ferner werden die Arbeiten durch ein Netzwerk von Expertinnen und Experten vervollständigt, die Expertise und Gutachten zu diversen Themen einbringen. Sie werden an den einschlägigen Stellen beziehungsweise im Anhang des Berichts detailliert aufgeführt. Ihnen wird an dieser Stelle ein besonderer Dank ausgesprochen.

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe setzt ihr Monitoring-Vorhaben weiter fort: Für das Jahr 2010 ist die Publikation eines weiteren Themenbandes geplant.

Bernd Müller-Röber

Sprecher der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der BBAW

Berlin, im August 2009

Inhalt

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Einleitung: Gentechnologie in Deutschland | 13 |
| 1.1 | Motivation und Zielsetzung des Vorhabens | 13 |
| 1.2 | Methodik und Struktur des Berichts | 19 |
| 2. | Themenbereich Stammzellen: Pluripotente humane Stammzellen | 25 |
| 2.1 | Stand der Forschung und der Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen | 27 |
| 2.1.1 | Einleitung | 27 |
| 2.1.2 | Verfahren zur Gewinnung von pluripotenten humanen ES-Zell-Linien aus Zellen des Embryos sowie alternative Strategien | 29 |
| 2.1.3 | Verfahren zur Reprogrammierung somatischer Zellen in pluripotente Zellen | 31 |
| 2.1.4 | Eigenschaften pluripotenter humaner Stammzellen und Standardisierung der Kulturverfahren | 37 |
| 2.1.5 | Internationale Aktivitäten auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung | 41 |
| 2.1.6 | Anwendungsgebiete von hES-Zellen | 44 |
| 2.1.7 | Die rechtliche Situation der Stammzellforschung in Deutschland | 50 |
| 2.2 | Problemfelder und Indikatoren im Bereich pluripotenter humaner Stammzellen | 53 |
| 2.2.1 | Darstellung der Problemfelder | 53 |
| 2.2.2 | Daten zu ausgewählten Indikatoren | 63 |
| 2.3 | Kernaussagen und Handlungsempfehlungen | 105 |
| 2.3.1 | Kernaussagen | 105 |
| 2.3.2 | Handlungsempfehlungen | 106 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 3. | Themenbereich Gendiagnostik: Molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin | 109 |
| 3.1 | Zieldefinition: Methodik des Berichts und Situationsanalyse | 110 |
| 3.2 | Optionen der molekulargenetischen Diagnostik: Stand des Wissens und technische Entwicklung | 111 |
| 3.2.1 | Genomforschung und Krankheitskonzept | 111 |
| 3.2.2 | Diagnose genetisch (mit-)bedingter Krankheiten | 113 |
| 3.2.3 | Genetische Tests: Technische Perspektiven | 115 |
| 3.2.4 | Anwendungsformen | 123 |
| 3.2.5 | Klinischer Nutzen genetischer Diagnostik | 125 |
| 3.3 | Rechtliche Dimensionen | 128 |
| 3.4 | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der genetischen Diagnostik | 132 |
| 3.4.1 | Darstellung der Problemfelder | 132 |
| 3.4.2 | Daten zu ausgewählten Indikatoren | 139 |
| 3.5 | Kernaussagen und Handlungsbedarf | 164 |
| 3.5.1 | Kernaussagen | 164 |
| 3.5.2 | Handlungsbedarf | 165 |
| 4. | Themenbereich Gentherapie: Somatische Gentherapie | 169 |
| 4.1 | Stand und Entwicklung der Gentherapie in Deutschland | 170 |
| 4.1.1 | Vektorologie: Spezifität, Effizienz und Sicherheit von Vektoren | 172 |
| 4.1.2 | Gentherapiestudien zur Behandlung verschiedener Indikationen | 179 |
| 4.2 | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Gentherapie | 198 |
| 4.2.1 | Darstellung der Problemfelder | 198 |
| 4.2.2 | Daten zu ausgewählten Indikatoren | 205 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 4.3 | Kernaussagen und Handlungsempfehlungen | 236 |
| 4.3.1 | Somatische Gentherapie | 236 |
| 4.3.2 | Enhancement | 236 |
| 4.3.3 | Keimbahnintervention | 237 |
| 4.3.4 | Öffentliche und private Förderung | 237 |
| 5. | Themenbereich grüne Gentechnologie: Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft | 239 |
| 5.1 | Einführung | 241 |
| 5.2 | Stand der Technik | 242 |
| 5.2.1 | „Klassische Gentechnik“: Transgene Pflanzen | 242 |
| 5.2.2 | Neue Ansätze in der Pflanzenzüchtung | 245 |
| 5.2.3 | Charakterisierung | 255 |
| 5.3 | Derzeitige Anwendungen der grünen Gentechnologie | 259 |
| 5.3.1 | Nutzung gentechnisch veränderter Sorten in der Landwirtschaft | 261 |
| 5.3.2 | Gentechnisch veränderte Pflanzen als Futter- und Nahrungsmittel | 263 |
| 5.3.3 | Koexistenz in der Landwirtschaft | 266 |
| 5.3.4 | Haftung | 269 |
| 5.4 | Zukünftige Anwendungen der grünen Gentechnologie | 270 |
| 5.4.1 | Pflanzen für die Biomasseproduktion | 270 |
| 5.4.2 | Plant Made Pharmaceuticals (PMP) | 272 |
| 5.4.3 | Chemical Genetics/Small Molecules | 274 |
| 5.5 | Sicherheitsabschätzung | 274 |
| 5.5.1 | Gesundheitliche Effekte | 275 |
| 5.5.2 | Ökologische Effekte | 280 |
| 5.5.3 | Ausblick | 286 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 5.6 | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der grünen Gentechnologie | 286 |
| 5.6.1 | Darstellung der Problemfelder | 286 |
| 5.6.2 | Daten zu ausgewählten Indikatoren | 294 |
| 5.7 | Kernaussagen und Handlungsempfehlungen | 334 |
| 6. | Querschnitt Grundlagenforschung: Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Technik | 339 |
| 6.1 | Die Zukunft von Humangenomforschung und Systembiologie | 341 |
| 6.2 | Die Zukunft der Genomsequenzierung: Auf dem Wege zum „Persönlichen Genom“ | 347 |
| 6.2.1 | Einführung | 347 |
| 6.2.2 | Next Generation Sequencing: Gegenwärtige Situation und Perspektiven | 348 |
| 6.2.3 | Variabilität des menschlichen Genoms: Krankheitsrelevante und funktionell neutrale Varianten | 349 |
| 6.2.4 | Genomsequenzierung: Schlüssel zum Verständnis der Pathogenese komplexer Krankheiten | 350 |
| 6.2.5 | Was ist zu tun? | 351 |
| 6.2.6 | Vorläufiges Resümee und Empfehlungen für die Forschungsförderung | 354 |
| 6.3 | Neue RNA-Technologien | 355 |
| 6.3.1 | Strukturforschung | 356 |
| 6.3.2 | RNA-Technologien zur Blockade der Genexpression | 358 |
| 6.3.3 | Aptamere und Spiegelmere | 361 |
| 6.3.4 | Proteinbioreaktor | 362 |
| 6.3.5 | Noncoding-RNAs | 363 |
| 6.3.6 | Wirtschaftliches Potenzial | 365 |
| 6.3.7 | Ausblick | 367 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 6.4 | Bedeutung der Epigenetik für die Biomedizin | 367 |
| 6.4.1 | Entwicklung und gegenwärtiger Stand epigenetischer Forschung | 367 |
| 6.4.2 | Epigenetische Forschungsprogramme | 369 |
| 6.4.3 | Epigenetik und Biotechnologie | 370 |
| 6.4.4 | Definition epigenetischer Mechanismen | 371 |
| 6.4.5 | Epigenetik, Evolution und Umwelt: Konzepte transgenerationaler epigenetischer Vererbung | 372 |
| 6.4.6 | Molekulare Mechanismen der Epigenetik | 373 |
| 6.5 | Kernaussagen und Handlungsempfehlungen | 380 |
| 7. | Querschnitt Ethik: Argumentative Dimensionen in der ethischen Bewertung der Gentechnologie | 383 |
| 7.1 | Definitorische und methodische Klärungen | 386 |
| 7.1.1 | Zum Selbstverständnis Angewandter Ethik | 388 |
| 7.1.2 | Intention und Ziel der Ausführungen | 389 |
| 7.2 | Ethische Kategorien im Diskurs um die Gentechnologie | 390 |
| 7.3 | Der Kategorienapparat im Einzelnen | 392 |
| 7.3.1 | Deontologische versus teleologische Argumentationsformen | 392 |
| 7.3.2 | Menschenwürde und Würde der Kreatur | 399 |
| 7.3.3 | Biokonservative versus bioliberaler Argumentationsformen | 407 |
| 7.3.4 | Argumentationsformen mit „natürlich“ versus „künstlich“ | 411 |
| 8. | Anhang | 421 |
| 8.1 | Literaturverzeichnis | 421 |
| 8.2 | Abbildungen und Tabellen | 454 |
| 8.3 | Beiträge und Gutachten | 460 |

1. Einleitung: Gentechnologie in Deutschland

1.1 Motivation und Zielsetzung des Vorhabens

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

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

Die Möglichkeiten, die die Gentechnologie in ihren vielfältigen Anwendungsbereichen heute bereits zeigt oder für die Zukunft verspricht, polarisieren die Menschen und spalten die Gesellschaft in zuweilen unversöhnliche Lager: Während die eine Seite vor allem die unkalkulierbaren Risiken zum Nachteil der Menschen betont, verweist die andere primär auf

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

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

Ausgangspunkt hierfür ist der jeweilige Stand der wissenschaftlichen und technischen Entwicklung in den unterschiedlichen Anwendungsbereichen der Gentechnologie. Davon

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

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

Der zweite deutsche Gentechnologiebericht erörtert wie bereits sein Vorgänger die Bereiche Grundlagenforschung, molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin und die grüne Gentechnologie, das heißt die Anwendung der Gentechnologie in Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft. Neu hinzu gekommen sind außerdem die Forschung an pluripotenten humanen Stammzellen sowie das Gebiet somatische Gentherapie, denen in den letzten Jahren bereits Einzelbände gewidmet gewesen waren. Neu ist auch die Aufnahme eines übergreifenden Kapitels zu Ethik, das einzigartig in dieser Form ein allgemeines ethischen Kategoriensystems für gentechnologische Anwendungen beschreibt und damit den klassischen Weg der „Bereichsethiken“ einzelner Anwendungen verlässt.

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

Themenbereich Stammzellen: Pluripotente humane Stammzellen

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

Themenbereich Gendiagnostik: Molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin

Der vor vier Jahren vom Gentechnologiebericht prognostizierte Bedeutungszuwachs der molekulargenetischen Diagnostik hat sich mittlerweile voll bestätigt. Seit 2000 hat sich die Anzahl identifizierter Gene, die monogen bedingten Krankheiten zu Grunde liegen, mehr als verdoppelt. Parallel hat sich die Anzahl bekannter disponierender Loci für komplexe Krankheiten ebenfalls erhöht. In naher Zukunft dürfte der rasante technologische Fortschritt die Entwicklungen auf verschiedenen Gebieten weiter beschleunigen. Die Chip-Diagnostik ermöglicht es schon heute, eine rasch steigende Zahl von neuen DNA-Varianten zu identifizieren. Jedoch ist die Unterscheidung zwischen pathogenetisch relevanten und funktionell neutralen DNA-Varianten vielfach schwierig. Hierzu wird eine serielle Untersuchung großer Kohorten von Patientinnen und Patienten und gesunden Kontrollpersonen erforderlich sein. Gleichzeitig dürften die Kosten für die DNA-Sequenzierung weiter drastisch

zurückgehen, sodass die Re-Sequenzierung eines humanen Genoms für nur 1.000 US\$ in naher Zukunft realistisch erscheint. Diese Entwicklung wird auch die Rolle der genetischen Beratung verändern. Das Berichtskapitel stellt in diesem Zusammenhang das neue deutsche Gendiagnostikgesetz vor. Dieses greift in Bereiche ein, die bisher durch ärztliches Standesrecht geregelt wurden und misst der genetischen Beratung besonders Gewicht bei.

Themenbereich Gentherapie: Somatische Gentherapie

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

Themenbereich grüne Gentechnologie: Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft

Die Gentechnologie ist in wenigen Anwendungsgebieten derart gesellschaftlich umstritten, wie bei ihrem Einsatz in der Landwirtschaft und bei der Herstellung von Lebensmitteln. Auch fünf Jahre nach dem Ende des Anbaumoratoriums wurden in der EU keine neuen Sorten zum Anbau zugelassen. Im gleichen Zeitraum ist die weltweite Anbaufläche für gentechnisch veränderte Pflanzen um circa 50 % auf 125 Millionen Hektar angewachsen. Hieran hat die EU nur einen geringen und Deutschland keinen Anteil. Eine restriktive Gesetzgebung und die skeptische Einstellung der Bevölkerung machen den Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen hierzulande de facto unmöglich. Unverändert entwickelt sich das Forschungsgebiet der Pflanzengentechnologie dynamisch weiter. Deren Beiträge reichen mit der Transkriptom-, Proteom- und Metabolomforschung, der Sequenzierung kompletter Pflanzengenome oder dem Smart Breeding

über transgene Pflanzen hinaus. Mögliche Innovationspotenziale für die Landwirtschaft bleiben aufgrund des Fehlens einer konsistenten Politik in Deutschland ungenutzt und auch die Forschung selbst wird behindert. Bereits jetzt droht die Abkopplung der deutschen Anwendungsforschung auf der Ebene der Anwendungsforschung von internationalen Forschungsprogrammen.

Querschnitt Grundlagenforschung: Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Technik

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

Querschnitt Ethik: Argumentative Dimensionen in der ethischen Bewertung der Gentechnologie

Die ethischen Fragestellungen im Bereich der Gentechnologie werden im Allgemeinen in der Weise bearbeitet, dass für die jeweiligen Anwendungsformen einschlägige ethische Probleme und Fragen erörtert werden. Im Berichtskapitel zur Ethik wird ein anderer Weg gewählt: Im Mittelpunkt steht die Fragestellung, welche grundsätzlichen Betrachtungsweisen und Standpunkte die mannigfachen ethischen Diskurse um die vielfältigen Handlungsoptionen strukturieren, die mit der Gentechnologie verknüpft sind. Das Ziel des Kapitels ist, die Typen und Figuren des Argumentierens zu erfassen, die die zahlreichen ethischen Einzelfragen bestimmen. Hierzu werden die Schlüsselbegriffe und Gesichtspunkte konkurrierender Bewertungen von gentechnischen Handlungsoptionen mittels eines Rasters sich gegenüber-

stehender Oppositionspaare herausgearbeitet: deontologische versus teleologische Argumentationsform, Menschenwürde versus Tierwürde, biokonservativ versus bioliberal, natürlich versus künstlich. Diese Oppositionspaare erweisen sich nach logischem oder kategorialen Status jeweils als ganz unterschiedlich in ihren Aussagen. Sie führen in Anwendung auf gentechnologische Problemfelder zu je kontradiktorischen ethischen Stellungnahmen und prägen entgegengesetzte Antworten auf die Frage, ob bestimmte gentechnologische Entwicklungen unter ethischen Gesichtspunkten erlaubt oder verboten sein sollen.

Mit diesen Schwerpunkten erarbeitet der Gentechnologiebericht einen systematischen Zugang zur unübersichtlichen Daten- und Faktenfülle. Er legt jedoch keinen besonderen philosophisch-weltanschaulichen Denkansatz zu Grunde. Der Bericht will vielmehr den unvoreingenommenen und ergebnisoffenen Diskurs fördern. Als Zielgruppen kommen zum einen Entscheidungsträger aus Politik, aus Fach-, Berufs- und Interessenverbänden sowie aus Nichtregierungsorganisationen infrage, zum anderen die interessierte Öffentlichkeit, also alle Bürgerinnen und Bürger sowie Fachwissenschaftler anderer Wissenschaftsdisziplinen, die sich mit den facettenreichen Themen und Fragestellungen der Gentechnologie beschäftigen. Die BBAW legt mit dem Gentechnologiebericht ein Instrument vor, das zur Versachlichung der Diskussion beitragen möchte.

1.2 Methodik und Struktur des Berichtes

Die besondere Aufgabe des Gentechnologieberichts und seiner Supplemente besteht darin, das komplexe Feld der Gentechnologie in Deutschland in einer messbaren und repräsentativen Form für den fachlich interessierten und vorgebildeten Laien aufzuschließen. Dabei geht es weniger darum, eigene Daten zur Gentechnologie zu erheben; vielmehr sollen Problemfelder und Indikatoren erarbeitet und diese mit relevant beurteilten und vorhandenen Daten in ein Verhältnis gesetzt werden. Für eine solche Herangehensweise wird ein sozialwissenschaftlich motivierter Ansatz gewählt, der es ermöglicht, systematisch „zu den Entwicklungen in der Gentechnologie und zu deren Implikationen in wissenschaftlicher, ökonomischer, ökologischer, ethischer, politischer und gesellschaftlicher Hinsicht Stellung zu nehmen“ (Hucho et al., 2005:17).¹ Die so genannte Problemfeld- und Indikatoren-Analyse bildet das zentrale Instru-

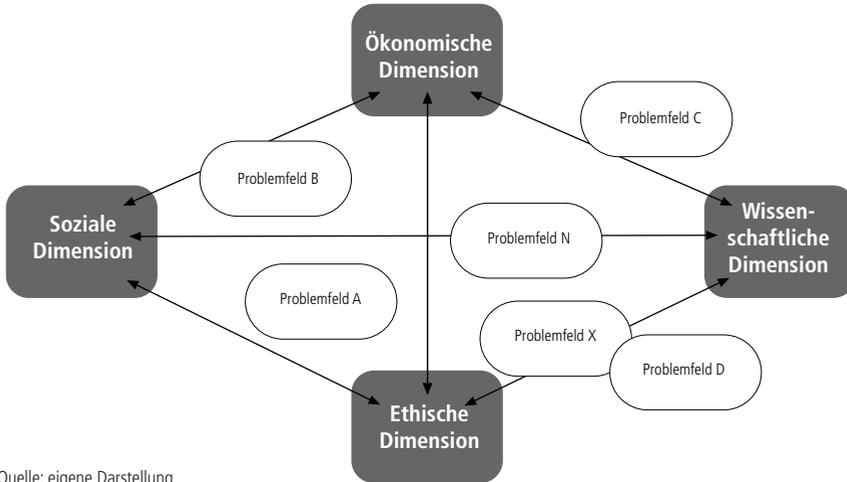
ment, um die wegen ihrer Komplexität schwer zu fassenden Themen- und Anwendungsfelder der Gentechnologie strukturiert aufzuschlüsseln und Aussagen über die Bedeutung der gesamten Gentechnologie in Deutschland herauszuarbeiten.

Bei den Problemfeldern handelt es sich um Teilaspekte der jeweiligen Themengebiete, die als Ausgangspunkt für die Ermittlung von Indikatoren dienen, und die in ihrer Gesamtheit die Aufgabe haben, das Themengebiet zu beschreiben. Die definitorische Abgrenzung der Problemfelder folgt dabei primär methodischen Erfordernissen, komplex verwobene Problemsichten zu strukturieren, und ist nicht als dogmatisches Fixum zu verstehen. Wegen ihrer intermediären Funktion werden die Problemfelder in Bezug zu vier so genannten Leitdimensionen gesetzt, die vergleichbar einem Koordinatensystem einen Orientierungsrahmen geben. Dieses Vorgehen macht erstens transparent, dass die Problemfelder sowohl inhaltliche Verbindungen zu übergeordneten Sachgebieten haben, die Bedeutung für jedes einzelne Problemfeld besitzen, als auch untereinander Querbezüge und Schnittmengen aufweisen. Zweitens ermöglicht dieser Schritt, die zunächst aus der allgemeinen öffentlichen Diskussion abgeleiteten Problemfelder auf Vollständigkeit zu überprüfen und so eine übergeordnete, gesamtgesellschaftliche Sicht auf die Entwicklungen innerhalb der jeweiligen Themengebiete zu erfassen. Insofern korreliert die Positionierung der Problemfelder innerhalb der Leitdimensionen, die eine Bedeutungsgleichrangigkeit aller Problemfelder impliziert, nicht zwangsweise mit jeweils fachwissenschaftlichen Perspektiven oder ihrer medialen Präsenz.

Für die grafische Darstellung von Leitdimensionen und Problemfeldern wird stets auf das Schema der Abbildung 1 zurückgegriffen. Eine solche grafische Aufbereitung dient in erster Linie der Veranschaulichung und bleibt dabei immer eine Momentaufnahme der Diskussionen, die gerade hinsichtlich der Themen- und Anwendungsfelder der Gentechnologie von großer Dynamik geprägt sind. Für die Beschreibung hat sich ein Modell mit vier Leitdimensionen von einzelnen Themenfeldern der Gentechnologie in Deutschland bewährt.²

1 Folgende Ausführungen orientieren sich maßgeblich an den bisherigen Publikationen der Arbeitsgruppe; Hucho et al. (2005); Boysen/Kölsch (2006) und Domasch/Boysen (2007).

2 Zur Stammzellforschung Wobus et al. (2006:23ff.); zur grünen Gentechnik Müller-Röber et al. (2007:11ff.); zur Gendiagnostik Domasch/Boysen (2007:181ff.); zur Gentherapie Hucho et al. (2008:31ff.).

Abbildung 1: Schema für die Darstellung der Leitdimensionen und Problemfelder

Quelle: eigene Darstellung.

Als Leitdimensionen dienen bei allen Themengebieten die Kategorien Soziales, Ökonomie und Wissenschaft: Ökonomie und Soziales bilden zwei Standarddimensionen bei der deskriptiven Einteilung komplexer Entwicklungen und verdeutlichen, dass technische Neuerungen stets in ökonomischen wie sozialen Wechselwirkungen stehen. Wesentlicher Motor für technische Entwicklungen sind wissenschaftliches Erkenntnisstreben und Arbeiten; die Wissenschaft ist dabei nicht nur Triebkraft technischer Innovationen, sondern auch immer der Anstoß von sozialen oder ökonomischen Aushandlungsprozessen. Die Gentechnologie kann bereits seit langem auf konkrete Produkte in zahlreichen Anwendungsgebieten verweisen, dennoch ist sie unvermindert von großer wissenschaftlicher Dynamik geprägt. Hierauf begründet sich, Wissenschaft als dritte Leitdimension auszuwählen.

Als vierte Leitdimension wurde Ethik bestimmt, um zu unterstreichen, dass jede Art von Bewertung auf divergierenden Grundüberzeugungen und Wertorientierungen fußen, entsprechend derer einzelne Aspekte als problematisch oder unproblematisch erscheinen. Diese Kategorie wird im Falle der landwirtschaftlichen Anwendung der Gentechnik (der so genannten

grünen Gentechnik) wird diese Leitdimension aufgrund der dort besonders relevanten Kategorie „Ökologie“ ersetzt.

Eine Sonderstellung innerhalb dieses Modells besitzt die Kategorie „Recht“, die als Problemfeld und nicht als Leitdimension aufgegriffen wird. Zwar haben Politik und Recht unbestritten unmittelbar Einfluss auf eine Vielzahl der definierten Problemfelder und das sowohl in ihrer Funktion, Lösungen für gesellschaftliche Probleme zu schaffen als auch in ihrer Wirkung, solche Probleme erst zu verursachen. Gleichwohl ihrer Bedeutung werden sie nicht als Orientierung gebende Dimension verwendet, da Politik und Recht in erster Linie Antworten auf die aufgeführten Aspekte beziehungsweise Problemfelder zu erbringen haben. Zu problematisieren sind Politik und Recht erst dann, wenn sie keine ausreichend zufrieden stellenden Lösungen hierfür anbieten können. Um diesem Sonderfall gerecht zu werden, wird ein Politik und Recht betreffendes Problemfeld jeweils dort in der Abbildung platziert, wo es die größte Relevanz hinsichtlich anderer Problemfelder aufweist.

Zwischen den vier Leitdimensionen werden einzelne Problemfelder definiert und platziert. Mit diesen Sets von Problemfeldern wird klar, welche Sachverhalte jeweils operationalisiert werden sollen. Das Instrument hierfür sind in erster Linie so genannte Indikatoren. Indikatoren werden im Folgenden als empirisch direkt ermittelbare Größen verstanden, die Auskunft über beziehungsweise Hinweise zu einem Sachverhalt geben, der selbst nicht direkt ermittelbar ist. Sie bilden zum einen statistische Maßzahlen ab, die eine Abbildung gesellschaftlicher beziehungsweise gesellschaftspolitisch relevanter Sachverhalte darstellen sollen (Hartmann, 2002; Glatzer, 2002); zum anderen ermöglichen sie die Früherkennung wie auch die kontinuierliche Beobachtung zeitlicher Entwicklungen. Die Erarbeitung, Verortung und Bewertung von Indikatoren unterliegt dabei stets einer Interpretationsleistung, das heißt Indikatoren sind als solche ihrerseits theoretische Konstrukte, mit denen versucht wird, komplexe Phänomene objektivierbar machen. Sie können dennoch als Grundlage für die Bewertung der verhandelten Phänomene angesehen werden, da sie mehr als eine subjektive (individuelle) Wahrnehmung sind (Meyer, 2004:2).³

Die Beschreibung eines Problemfeldes mittels Indikatoren ist das erklärte Ziel und die besondere Leistung des Gentechnologieberichtes. Dieser theoretische Ansatz hat in seiner

3 Weitere Ausführungen zur Entwicklung und Systematik von Indikatoren machen u. a. Rademacher et al. (1998) sowie Statistisches Bundesamt (2000).

konkreten Anwendung zwei Grenzen: Einmal lassen sich für bestimmte Problemfelder theoretisch wenig bis keine messbaren Kenngrößen festlegen, sodass auf die gängigen qualitativen Beschreibungen zurückgegriffen werden muss. Des Weiteren sind möglicherweise nicht für alle theoretisch entwickelten Indikatoren entsprechende Daten auffind- beziehungsweise erhebbar. Die Berücksichtigung einzelner Indikatoren hängt ganz maßgeblich von folgenden Kriterien ab: statistische Sicherheit, Differenziertheit, zeitlich und räumlich hohe Auflösung, methodisch saubere und nachvollziehbare sowie kostengünstige Erhebung und Eindeutigkeit (Hucho et al., 2005:19f.).

Als ein weiteres Problem erweist sich die Kontinuität der erhobenen Daten und ihre interne Vergleichbarkeit. Da primär auf extern erhobene und aufbereitete Daten zurückgegriffen wird, kann kein Einfluss auf deren Kategorisierung oder auf Modus und Intervall ihrer Erhebung genommen werden. Das heißt, selbst wenn eine Datenbank aktuell über einen langen Zeitraum jährlich Daten erhebt oder aufbereitet, tritt beispielsweise durch die technische Weiterentwicklung zuweilen eine Änderung in der Kategorisierung et cetera auf. Solche Veränderungen innerhalb der relevanten Quelldaten machen eine Fortschreibung oft sehr zeitaufwändig, manchmal sogar unmöglich.

Trotz dieser Restriktionen ermöglichen die Indikatoren grundsätzlich eine systematische Aufschlüsselung der komplexen wissenschaftlichen, rechtlichen und ethischen Aspekte einzelner Teilgebiete der Gentechnologie in Deutschland. Denn zunächst wird prinzipiell immer versucht, für sämtliche Indikatoren entsprechende Daten zu finden. Erst in der laufenden Arbeit kann dann entschieden werden, ob relevante Quellen existieren und inwieweit eine Quelle verlässliche – und idealiter fortlaufende – Daten liefert. Für welche Problemfelder welche Indikatoren gefunden und aufbereitet werden können, hängt daher ganz entscheidend von solchen Faktoren ab.

Die Zuordnung der einzelnen Indikatoren zu Problemfeldern wird operativ durch entsprechende tabellarische Übersichten geleistet. Diese bilden einmal die inhaltliche Sortierung der Problemfelder ab, wie sie in der dazugehörigen Abbildung erfolgt; hierbei werden die Achsen zwischen den Leitdimensionen nachgebildet – zum Beispiel (analog für Abbildung 1):⁴

4 Mit dieser Struktur wird die alphabetische Listung der Problemfelder, auf die in früheren Veröffentlichungen zurückgegriffen wurde (siehe z. B. Hucho et al., 2008:35ff.), ersetzt.

- ▶ Ethische Dimension <> Soziale Dimension (Problemfeld A)
- ▶ Wissenschaftliche Dimension <> Ökonomische Dimension (Problemfeld C)
- ▶ Soziale Dimension <> Ökonomische Dimension (Problemfeld B)
- ▶ usw.

Des Weiteren leisten diese Tabellen zugleich die Beschreibung beziehungsweise Definition des einzelnen Problemfeldes: Diese werden erst mittels einer These kurz vorgestellt und dann mit einzelnen Indikatoren beschrieben; sind keine Indikatoren definierbar, wird auf die qualitative Beschreibung verwiesen.

Mit diesem methodischen Ansatz werden im vorliegenden Bericht vier Themen der Gentechnologie bearbeitet, die zum Teil bereits im ersten Gentechnologiebericht beschrieben und auch in einzelnen Themenbänden jeweils separat verhandelt wurden:

- ▶ Stammzellforschung als Fortschreibung des Stammzellbandes von 2006 (Wobus et al., 2006) – Kapitel 2
- ▶ Molekulargenetische Diagnostik als Fortschreibung des Berichtskapitels im ersten Gentechnologiebericht (Hucho et al., 2005) und des Themenbandes von 2007 (Schmidtke et al., 2007) – Kapitel 3
- ▶ Gentherapie als Fortschreibung des Themenbandes von 2008 (Hucho et al., 2008) – Kapitel 4
- ▶ Grüne Gentechnologie als Fortschreibung des Berichtskapitels im ersten Gentechnologiebericht (Hucho et al., 2005) und des Themenbandes von 2007 (Müller Röber et al., 2007) – Kapitel 5

Keine gesonderten Indikatoren führen dagegen die Querschnittsbereiche auf: Grundlagenforschung (Kapitel 6) und Ethik (Kapitel 7). Sie leisten vielmehr die Formulierung einer übergreifenden Perspektive, die über einzelne Anwendungsbereiche hinweg reicht.

2. Themenbereich Stammzellen: Pluripotente humane Stammzellen

Inhaltsübersicht

| | | |
|---------|--|----|
| 2.1 | Stand der Forschung und der Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen | 27 |
| 2.1.1 | Einleitung | 27 |
| 2.1.2 | Verfahren zur Gewinnung von pluripotenten humanen ES-Zell-Linien aus Zellen des Embryos sowie alternative Strategien | 29 |
| 2.1.2.1 | Gewinnung von hES-Zellen aus isolierten Blastomeren | 29 |
| 2.1.2.2 | Gewinnung von hES-Zellen aus in ihrer Entwicklung gestörten oder arretierten Embryonen | 30 |
| 2.1.2.3 | Gewinnung von hES-Zellen aus Embryonen mit definierten genetischen Defekten | 30 |
| 2.1.3 | Verfahren zur Reprogrammierung somatischer Zellen in pluripotente Zellen | 31 |
| 2.1.3.1 | Gewinnung von ES-Zellen durch Zellkerntransfer (Nuclear Transfer) | 32 |
| 2.1.3.2 | Etablierung von ES-Zell-Linien aus parthenogenetisch entwickelten Embryonen | 34 |
| 2.1.3.3 | Gewinnung von pluripotenten ES-Zell-ähnlichen Zellen aus Keimbahnstammzellen | 34 |
| 2.1.3.4 | Reprogrammierung von Körperzellen durch Zellfusion mit hES-Zellen | 35 |
| 2.1.3.5 | Gewinnung von induzierten pluripotenten Stamm (iPS)-Zellen | 36 |
| 2.1.4 | Eigenschaften pluripotenter humaner Stammzellen und Standardisierung der Kulturverfahren | 37 |
| 2.1.5 | Internationale Aktivitäten auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung: Stammzell-Netzwerke, Stammzell-Register und Stammzell-Banken | 41 |
| 2.1.6 | Anwendungsgebiete von hES-Zellen | 44 |
| 2.1.6.1 | Wirkstoff-Forschung („drug development“) und in-vitro-Toxizitätstestung | 44 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 2.1.6.2 | Transplantation von aus hES-Zellen entwickelten Spenderzellen in Tiermodelle humaner Erkrankungen | 47 |
| 2.1.7 | Die rechtliche Situation der Stammzellforschung in Deutschland | 50 |
| 2.2 | Problemfelder und Indikatoren im Bereich pluripotenter humaner Stammzellen | 53 |
| 2.2.1 | Darstellung der Problemfelder | 53 |
| 2.2.2 | Daten zu ausgewählten Indikatoren | 63 |
| 2.3 | Kernaussagen und Handlungsempfehlungen im Bereich pluripotenter humaner Stammzellen | 105 |
| 2.3.1 | Kernaussagen | 105 |
| 2.3.2 | Handlungsempfehlungen | 106 |

2. Themenbereich Stammzellen: Pluripotente humane Stammzellen

2.1 Stand der Forschung und der Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen

2.1.1 Einleitung

Seit dem Erscheinen des Ergänzungsbandes „Stammzellforschung und Zelltherapie“ zum ersten deutschen Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (Wobus et al., 2006) hat sich das Forschungsgebiet explosionsartig weiterentwickelt. Dies betrifft gleichermaßen die Forschung an embryonalen und adulten Stammzellen. An dieser Stelle soll und kann jedoch kein umfassender Überblick über das gesamte Gebiet der Stammzellforschung gegeben werden. Forschungsergebnisse zur adulten Stammzellforschung, wie zum Beispiel zu neuronalen oder Tumorstammzellen oder zu den im klinischen Bereich bereits eingesetzten hämatopoetischen und mesenchymalen Stammzellen, werden in späteren Studien behandelt. Hinsichtlich ethischer Probleme der Stammzellforschung wird auf einschlägige Publikationen verwiesen (z. B. Heinemann/Kersten, 2007; Wobus et al., 2006).

Der vorliegende Band gibt einen Fortschrittsbericht über die Forschung an *humanen pluripotenten Stammzellen*. Somit beschränkt sich der folgende Beitrag auf *humane embryonale Stammzellen* (hES-Zellen), sowie die alternativen Verfahren zur Gewinnung pluripotenter humaner Stammzellen, insbesondere mit Hilfe der neuen Reprogrammierungstechniken (Wobus, 2008). Hier haben die so genannten *induzierten pluripotenten Stammzellen* des Menschen (hiPS-Zellen) in jüngster Zeit besondere Bedeutung erlangt, da sie – ohne den Einsatz menschlicher Eizellen und Embryonen – durch direkte Reprogrammierung von Körperzellen gewonnen werden können (Wobus, 2008; Greber/Schöler, 2008).

Die Forschung an hES-Zellen hat sich zu einer Schlüsseltechnologie der Biomedizin und zu einem exponentiell wachsenden und international hoch kompetitiven Forschungsfeld entwickelt (Wobus/Löser, 2008; siehe Tabellen 1, 2). Von 1998, dem Jahr der Gewinnung der ersten hES-Zell-Linien (Thomson et al., 1998), bis heute wurden mehrere hundert hES-Zell-Linien etabliert (Guhr et al., 2006; Löser/Wobus, 2007; siehe Tabelle 3), und es kommen

laufend neue Linien hinzu. Darüber hinaus wurden die Kultur- und Differenzierungsverfahren humaner ES-Zellen in erheblichem Umfang standardisiert und die Zellprodukte charakterisiert.

Ein wesentliches Ereignis für die deutsche Forschung stellte im Jahr 2008 die Novellierung des Stammzellgesetzes (StZG) aus dem Jahr 2002 dar: Der Stichtag, der den Zeitpunkt definiert, bis zu dem humane ES-Zellen im Ausland gewonnen sein müssen, um für einen Import und Einsatz in Deutschland zugelassen werden zu können, wurde vom 01.01. 2002 auf den 01.05. 2007 verschoben. Diese Stichtagsverschiebung erlaubt deutschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern den Zugriff auf eine größere Zahl besser charakterisierter, standardisierter und teilweise nicht mehr mit tierischen Zellen kontaminierter Zell-Linien. Weiterhin wurde die Strafbarkeitsregelung auf das Inland begrenzt.

Dabei ist in Deutschland die fremdnützige Verwendung menschlicher Embryonen und damit die Etablierung neuer hES-Zell-Linien durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) von 1991 verboten. Die am Robert Koch-Institut angesiedelte Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) ist weiterhin für die Genehmigung von hES-Zell-Projekten zuständig (siehe Tabellen 7, 8; Abbildungen 2–3). Sie prüft, ob ein Forschungsvorhaben den Vorgaben des § 5 StZG entspricht, wonach unter anderem die Hochrangigkeit der Forschungsziele und die Alternativlosigkeit des Einsatzes von hES-Zellen Voraussetzung für eine Genehmigung des Importes und der Verwendung von hES-Zellen sind.

Die folgenden Ausführungen geben einen kurzen Überblick über aktuelle internationale Entwicklungen auf dem Gebiet der humanen ES-Zell-Forschung, zeigen alternative Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien auf und unterstreichen deren Bedeutung für die medizinische Grundlagen- und angewandte Forschung.⁰

⁰ Der Beitrag wurde am 27.02. 2009 zum Druck eingereicht und am 09.03. 2009 aktualisiert. Tabellen und Abbildungen basieren weitgehend auf Daten, die am Stichtag 31. 10. 2008 recherchiert wurden. Eine zeitnahe Drucklegung war jedoch nicht möglich. In der Zwischenzeit sind insbesondere auf dem Gebiet der induzierten Pluripotenz zahlreiche Arbeiten publiziert worden, die die Transkriptionsfaktor-basierte Reprogrammierung adulter Zellen zur Pluripotenz bestätigten und weiter entwickelten und damit die große Dynamik dieses Forschungszweiges dokumentieren. So wurden erfolgreiche Strategien entwickelt, um die Übertragung der Pluripotenz-assoziierten Gene in adulte Zellen ohne integrierende virale Vektoren auszuführen. Darüber hinaus konnten in einer ersten Arbeit adulte Mauszellen bereits durch Transduktion mit rekombinanten Proteinen (ohne genetische Manipulation!) zur Pluripotenz reprogrammiert werden. Neue Ergebnisse dieser Forschung, sowie die Erfordernisse, die an iPS-Zellen für die Verwendung in der Zelltherapie weiterhin gestellt werden müssen, werden in aktuellen Übersichten zusammengefasst (z. B. Amabile/Meissner, 2009; Müller et al., 2009; Rolletschek/Wobus, 2009). Inzwischen, August 2009, ist auch für humane Zellen eine Reprogrammierung adulter Körperzellen in pluripotente Zellen (hiPS-Zellen) allein durch rekombinante Proteine gelungen (Kim et al., 2009). Ferner wurde der Nachweis erbracht, dass aus iPS-Zellen der Maus lebensfähige Mäuse entwickelt werden können (Zhao et al., 2009; Kang et al., 2009; Boland et al., 2009). Damit ist gezeigt, dass adulte Zellen tatsächlich in das Stadium pluripotenter Zellen reprogrammiert werden können.

2.1.2 Verfahren zur Gewinnung von pluripotenten humanen ES-Zell-Linien aus Zellen des Embryos sowie alternative Strategien

Als Ausgangsmaterial für die Etablierung humaner ES-Zell-Linien dienen im Allgemeinen nach künstlicher Befruchtung (in-vitro-Fertilisation, IVF) gewonnene, frühe extrakorporale Embryonen, die nicht mehr für die Herbeiführung einer Schwangerschaft genutzt und in der Regel verworfen werden (so genannte „überzählige“ Embryonen). Zur Etablierung von hES-Zell-Linien werden die undifferenzierten embryonalen Zellen aus dem Inneren der Blastozyste (dem frühembryonalen „Blasenkeim“) isoliert und in geeignete Kulturmedien überführt (Thomson et al., 1998). Aus diesen nach dem „klassischen Verfahren“ gewonnenen embryonalen Zellen wurden zahlreiche hES-Zell-Linien etabliert, über längere Zeiträume kultiviert, kryokonserviert und anhand spezifischer Marker charakterisiert (Adewumi et al., 2007).¹

Da die Gewinnung von hES-Zell-Linien nach diesem Verfahren mit der Zerstörung von menschlichen Embryonen verbunden ist (siehe Tabelle 11), wurden in den vergangenen Jahren verschiedene alternative Methoden für die Etablierung von hES-Zell-Linien entwickelt, die in der Perspektive die Verwendung und Zerstörung von Embryonen umgehen sollen, beziehungsweise unter Nutzung von Embryonen erfolgen, die bereits aus sich heraus keine oder verminderte Entwicklungschancen haben (Green et al., 2007). Diese alternativen Verfahren haben zum Teil bereits zu neuen hES-Zell-Linien oder hES-Zell-ähnlichen Linien geführt. Es handelt sich dabei im Wesentlichen um die folgenden Verfahren: (1) die Gewinnung von hES-Zellen aus isolierten Blastomeren, (2) die Gewinnung von hES-Zellen aus in ihrer Entwicklung gestörten oder arretierten Embryonen, (3) die Etablierung von hES-Zellen aus Embryonen mit definierten genetischen Defekten und (4) die Reprogrammierung von Körperzellen in pluripotente Stammzellen (siehe Tabellen 9, 10; Abbildung 4).

2.1.2.1 Gewinnung von hES-Zellen aus isolierten Blastomeren

Diese Methode beruht auf der Blastomeren-Biopsie, die im Rahmen von IVF-Behandlungen in vielen Ländern bei der Präimplantationsdiagnostik (PID) angewandt wird. Ziel ist es, aus einer Blastomere des Embryos eine hES-Zell-Linie herzustellen, ohne dabei das Entwicklungspotenzial

¹ www.isscr.org [09.03.2009]; www.stemcellforum.org [09.03.2009].

des betreffenden Embryos zu beeinträchtigen. Dies ist bei der PID, die an einzelnen Zellen des sich entwickelnden Embryos im 8–16-Zell-Stadium durchgeführt wird, gängige Praxis. Im Jahr 2008 wurde erstmals über die erfolgreiche Gewinnung von fünf hES-Zell-Linien aus Blastomeren berichtet, ohne dass dabei der Embryo zerstört wurde (Chung et al., 2008). Ob diese Methode jedoch künftig von praktischer Bedeutung für die Herstellung humaner ES-Zell-Linien sein wird, ist angesichts des bestehenden Risikos einer möglichen Schädigung des Embryos fraglich.

2.1.2.2 Gewinnung von hES-Zellen aus in ihrer Entwicklung gestörten oder arretierten Embryonen

Als ethisch vertretbar wurde in der Literatur auch die Möglichkeit diskutiert, Embryonen, die aufgrund des Vorliegens schwerster chromosomaler Anomalien keine Entwicklungschancen mehr haben, zur Herstellung neuer hES-Zell-Linien zu nutzen. Es ist beispielsweise möglich, aus *Embryonen mit chromosomalen Schädigungen genetisch intakte hES-Zell-Linien* zu etablieren, wie beispielsweise mit der Herstellung von sechs karyotypisch normalen (neben drei karyotypisch anormalen) Linien aus 20 Embryonen mit chromosomalen Anomalien gezeigt wurde (Peura et al., 2008). Das Vorliegen eines normalen Karyotyps in einer hES-Zell-Linie, die aus einem genetisch geschädigten Embryo stammt, wird durch Mosaikbildung im frühen Embryo und Dominanz des normalen Karyotyps in der etablierten hES-Zell-Linie erklärt. Dieser Befund, der bereits zuvor erhoben worden war (Munné et al., 2005), unterstreicht die Möglichkeit, aus Embryonen mit Chromosomenschäden (die für die Herbeiführung einer Schwangerschaft nicht in Frage kommen) hES-Zell-Linien zu gewinnen. Auch die Etablierung von *hES-Zellen aus sogenannten arretierten, natürlicherweise nicht mehr entwicklungsfähigen Embryonen* wurde beschrieben (Zhang et al., 2006). Diese Option war als ethisch akzeptable Alternative zur Etablierung von hES-Zellen aus überzähligen Embryonen vorgeschlagen worden (Landry/Zucker, 2004).

2.1.2.3 Gewinnung von hES-Zellen aus Embryonen mit definierten genetischen Defekten

Die PID wird im Rahmen von IVF-Behandlungen zur vorgeburtlichen Diagnostik auf schwere Erbkrankheiten in zahlreichen Ländern eingesetzt, ist jedoch in Deutschland nicht statthaft. Im Ausland wurden aus Embryonen, die nach Feststellung eines schweren erblichen Defektes nicht mehr für die Herbeiführung einer Schwangerschaft genutzt und für die Forschung gespendet worden waren, mittlerweile zahlreiche *hES-Zell-Linien mit definierten genetischen Defekten* gewonnen, die als

Zellmodelle für die Untersuchung der Pathogenese schwerer Erbkrankheiten dienen können (Ben-Yosef et al., 2008; siehe Tabelle 14). Die potenzielle Bedeutung solcher Linien für die Grundlagenforschung wurde eindrücklich an einer aus einem PID-Embryo abgeleiteten hES-Zell-Linie dokumentiert, die eine Mutation im FRAXA-Lokus trägt (Fragiles X-Syndrom) (Eiges et al., 2007). Es konnte nachgewiesen werden, dass der für die Erkrankung ursächliche Verlust der Expression des FMR1-Gens differenzierungsabhängig erfolgt. Die zuvor beobachtete und ursprünglich als für die Ausprägung der Krankheit bestimmend angesehene Methylierung des FMR1-Promotors erfolgt demnach erst nach Inaktivierung des FMR1-Gens, also nach der Etablierung des pathologischen Zustands. Insgesamt wurden bis Mitte 2008 mindestens 52 solcher aus PID-Embryonen gewonnenen hES-Zell-Linien etabliert (Angaben in Wobus/Löser, 2008).

Die Einfuhr und Verwendung von hES-Zell-Linien, die nach PID gewonnen wurden, ist auch nach der Novellierung des StZG in Deutschland nicht zulässig. Die Nutzung solcher krankheitsspezifischen hES-Zell-Linien für die humangenetische Forschung ist in Deutschland folglich nicht möglich. Dagegen könnten *genetisch modifizierte hES-Zell-Linien* eingesetzt werden, wenn sie durch Veränderung bereits bestehender hES-Zell-Linien, die den Bedingungen des StZG entsprechen, gewonnen würden. So könnten Mutationen über das Verfahren der homologen Rekombination in hES-Zellen eingeführt oder phänotypische Effekte durch RNAi-Technologien induziert werden (Ben-Nun/Benvenisty, 2007). Allerdings ist die homologe Rekombination an hES-Zellen bisher nur in wenigen Fällen erfolgreich eingesetzt worden (Zwaka/Thomson, 2003). Kürzlich wurde über die erfolgreiche Integration des Gens für einen Fluoreszenzmarker in den Rosa26-Locus von hES-Zellen mit Hilfe homologer Rekombination berichtet (Irion et al., 2007). Mit der Schaffung dieser Reporterzell-Linie steht eine Zell-Linie zur Verfügung, in welche Transgene in einem relativ einfachen Verfahren in den Rosa26-Genort eingefügt werden können.

2.1.3 Verfahren zur Reprogrammierung somatischer Zellen in pluripotente Zellen

Sämtliche Körperzellen eines Organismus enthalten den gleichen (diploiden) Satz von Chromosomen. Trotz ihres gleichen *Genotyps* ist ihr Erscheinungsbild, der *Phänotyp*, sehr verschieden. Das beruht darauf, dass in jedem Zelltyp nur der spezielle Satz von Genen aktiv ist, der zum Beispiel eine Leberzelle zur Leberzelle oder eine Hautzelle zur Hautzelle macht, während andere Gene, die die Bildung beziehungsweise Aufrechterhaltung eines anderen Zelltyps kontrollieren, abgeschaltet sind. Das Genom ist somit jeweils für seine besondere Aufgabe durch

An- und Abschalten bestimmter Gene „programmiert“. Die Programmierung erfolgt durch hoch komplexe chemische Modifizierungen der DNA (z. B. DNA-Methylierung) und einiger Proteine des Zellkerns, insbesondere von Histonproteinen (z. B. durch Histonacetylierung und Histonmethylierung), wobei die Basensequenz der DNA nicht verändert wird (Greber/Schöler, 2008). Im engeren Sinne beschäftigt sich die Epigenetik mit solchen (nicht-genetischen) Mechanismen, die die Genaktivität regulieren und die Weitergabe dieses Zustands von Zelle zu Zelle kontrollieren.

Diese epigenetischen Modifikationen in Körperzellen sind umkehrbar, das heißt Zellen, die aufgrund von epigenetischen Modifikationen einen spezifischen Phänotyp aufweisen, sind reprogrammierbar. Den Beweis lieferte das „Dolly“-Experiment, bei der der (spezifisch programmierte) Zellkern einer Epithelzelle des Euters durch Transfer in eine entkernte Eizelle wieder in ein totipotes Stadium reprogrammiert wurde und zur Entstehung eines lebensfähigen Schafs führte (Wilmut et al., 1997). Seitdem ist die Epigenetik mehr und mehr in den Blickpunkt der Forschung gerückt.

Darüber hinaus gibt es weitere Verfahren, mit denen somatische Zellen in ein pluripotentes (ES-Zell-ähnliches) Stadium reprogrammiert werden können (Greber/Schöler, 2008). Hierzu zählt neben dem bereits erwähnten somatischen Kerntransfer zum Beispiel die Reprogrammierung von Keimbahnstammzellen durch „Zellexplantation“ (Greber/Schöler, 2008), die Reprogrammierung durch Zellfusion mit humanen pluripotenten ES-Zellen und die Gewinnung von induzierten pluripotenten Stamm (iPS)-Zellen durch die Übertragung von Pluripotenzgenen in somatische Zellen (siehe Tabellen 9, 10; Abbildung 4).

2.1.3.1 Gewinnung von ES-Zellen durch Zellkerntransfer (Nuclear Transfer)

Die weltweite Forschung an hES-Zellen ist unter anderem auf die Gewinnung transplantierbarer Zellen oder Gewebe für künftige Zellersatztherapien ausgerichtet. Ein Problem der aus beliebigen Embryonen etablierten humanen ES-Zellen besteht jedoch darin, dass die nach der Standardmethode oder nach den oben genannten Verfahren (Kapitel 2.1.2 und 2.1.3) gewonnenen Zellen mit einem genetisch fremden Empfänger nicht immunkompatibel wären und die aus ihnen hergestellte Transplantate als immunologisch fremd erkannt und gegebenenfalls abgestoßen würden. Die Gewinnung „patientenspezifischer“ hES-Zell-Linien ist das Ziel des somatischen Kerntransfers („somatic cell nuclear transfer“, SCNT; oder „nuclear transfer“, nt; Wilmut et al., 1997), auch „therapeutisches Klonen“ genannt (Lanza et al., 1999), wobei der Zellkern einer Körperzelle in eine

entkernte Eizelle eingebracht und reprogrammiert wird. Der daraus entstandene nt-Embryo würde nach in-vitro-Entwicklung in das Blastozystenstadium zur Gewinnung von nt-hES-Zellen verwendet. Im Maussystem wurde nachgewiesen, dass nt-ES-Zellen von herkömmlichen ES-Zell-Linien auf molekularer und funktioneller Ebene nicht zu unterscheiden sind (Brambrink et al., 2006). Die Herstellung von nt-ES-Zellen ist zwar für Rhesusaffen gezeigt (Byrne et al., 2007), für den Menschen jedoch bislang nicht gelungen. Zudem ist dieses Verfahrens wegen des damit verbundenen hohen Bedarfs an menschlichen Eizellen umstritten. In Deutschland wäre die SCNT-Technik zur Herstellung von humanen nt-ES-Zellen nach überwiegender Auffassung nach dem ESchG verboten. Die kürzlich publizierte erfolgreiche Klonierung menschlicher Embryonen (bei der aus den nt-Embryonen jedoch noch keine hES-Zell-Linie etabliert werden konnte; French et al., 2008), hat das öffentliche Augenmerk jedoch wieder verstärkt auf diese Technik gerichtet.

Als Alternative zu diesem Verfahren wurde in den letzten Jahren verstärkt über Methoden diskutiert, bei denen die humanen Eizellen durch tierische Eizellen ersetzt werden sollen. Die daraus entstehenden hybriden embryonalen Zellen sind jedoch aus ethischer Sicht hoch umstritten, da ein menschlicher Zellkern sich in einer tierischen entkernten Eizelle entwickelt und man die Entstehung unzulässiger Mensch-Tier-Chimären befürchtet. Mit Ausnahme der mitochondrialen DNA enthält das Embryo-Konstrukt jedoch nur das humane Genom. Dass dieses Verfahren prinzipiell erfolgreich sein kann, zeigten – allerdings bislang unbestätigte – Experimente chinesischer Wissenschaftler, die menschliche Fibroblasten mit Kaninchen-Eizellen fusionierten und daraus ES-ähnliche Zellen etablierten, die Stammzeleigenschaften und Pluripotenz zeigten (Chen et al., 2003). Allerdings weist eine kürzlich publizierte Studie darauf hin, dass möglicherweise tierische Eizellen (Rind, Kaninchen) nicht in der Lage sind, humane somatische Zellen korrekt zu reprogrammieren. In den Interspezies-SCNT-Embryokonstrukten waren die Pluripotenz-assoziierten Gene Oct4, Sox-2 und Nanog nicht aktiviert worden (Chung et al., 2009). Eine abschließende Einschätzung dieses Verfahren kann jedoch derzeit noch nicht gegeben werden, da experimentelle Details beim Kerntransfer das Ergebnis in hohem Maße beeinflussen können.

Bereits vor einigen Jahren war als Alternative zum Kerntransfer, der so genannte „altered nuclear transfer“ (ANT), vorgeschlagen worden (Hurlbut, 2004). Beim ANT wird der Kern einer somatischen Zelle, beispielsweise durch transiente Inaktivierung des Gens Cdx2 (welches die Bildung von Trophoblastzellen kontrolliert), genetisch so verändert, dass eine Entwicklung des nach Kerntransfer entstehenden Embryos in vivo (infolge seiner Unfähigkeit, den Trophoblasten zu

bilden und sich in den Uterus einzunisten) ausgeschlossen wäre. Aus solchen „depotenzierten“ Embryonen könnten jedoch in vitro ANT-hES-Zell-Linien etabliert werden, in denen dann die Cdx2-Funktion wieder hergestellt würde. Die prinzipielle Funktionsfähigkeit dieses Verfahrens ist im Maussystem bereits gezeigt worden (Meissner/Jaenisch, 2005), allerdings wird eine mögliche klinische Anwendung beim Menschen aus verschiedenen Gründen abgelehnt (Melton et al., 2005).

2.1.3.2 Etablierung von ES-Zell-Linien aus parthenogenetisch erzeugten Embryonen

Die bisher genannten Verfahren stehen meist im Zusammenhang mit einer Zerstörung von menschlichen Embryonen, die (mit Ausnahme von nt-Embryonen) durch Verschmelzung von Ei- und Samenzelle entstanden sind. Dies trifft nicht für parthenogenetisch erzeugte Embryonen zu, aus denen ebenfalls hES-Zellen gewonnen werden können. Bei der Parthenogenese durchlaufen Eizellen eine Aktivierung durch chemische Substanzen oder elektrische Impulse, was zu einer artifiziell stimulierten Weiterentwicklung der Eizelle ohne vorherige Befruchtung führt. Erste parthenogenetisch hergestellte pluripotente Zell-Linien des Menschen (phES-Zell-Linien) sind kürzlich beschrieben worden: Dabei hatten fünf von sechs phES-Zell-Linien einen normalen Karyotyp und zeigten während früher Differenzierungsprozesse ähnliche Eigenschaften wie hES-Zellen aus IVF-Embryonen (Revazova et al., 2007; 2008). Auch die bereits 2004 von Hwang beschriebene, angeblich durch Kerntransfer erzeugte Linie „nt-hES-1“ (was als Fälschung entlarvt wurde), erwies sich im Nachhinein als parthenogenetisch (p) induzierte hES-Zell-Linie (Kim et al., 2007). Parthenogenetisch erzeugte hES-Zell-Linien sind mit der Spenderin der Eizelle immunkompatibel, und demzufolge wären die aus ihnen abgeleiteten Zellen und Gewebe nach Transplantation in die Eizell-Spenderin voraussichtlich immunverträglich. Ein auf phES-Zellen beruhendes Verfahren der Zelltherapie wäre damit auf weibliche Patienten beschränkt (im nachfolgenden Kapitel wird ein Verfahren zur Gewinnung pluripotenter Zellen für männliche Patienten vorgestellt).

2.1.3.3 Gewinnung von pluripotenten ES-Zell-ähnlichen Zellen aus Keimbahnstammzellen

Bereits in den 1990er Jahren war in Zellkultur-Experimenten gezeigt worden, dass aus primordialen Keimzellen von Mausembryonen pluripotente, so genannte embryonale Keimzell-Linien („embryonic germ cells“, EG-Zellen) gewonnen werden konnten, die den ES-Zellen in vieler Hinsicht ähnelten, und zum Beispiel Pluripotenzgene, wie Oct4, exprimierten

(Wobus/Boheler, 2005). Solche Keimbahn-Stammzell-Linien wurden inzwischen auch aus den Testes neonataler (Kanatsu-Shinohara et al., 2004) und erwachsener (Guan et al., 2006) Mäuse gewonnen. Kürzlich wurde nun gezeigt, dass auch aus Testesbiopsien des erwachsenen Menschen pluripotente, so genannte spermatogoniale Stammzell-Linien („spermatogonial stem cells“, SSCs) durch spezifische Zellkulturverfahren gewonnen werden können (Conrad et al., 2008). Dabei zeigten die molekularen und zellulären Eigenschaften und insbesondere die Differenzierungsfähigkeit von humanen SSCs große Übereinstimmung mit hES-Zellen. Das heißt, mit Hilfe einer „Reprogrammierung durch Zellexplantation“ können aus männlichen Keimbahnstammzellen in Zellkultur pluripotente humane Stammzellen gewonnen werden (Greber/Schöler, 2008). Das Verfahren eröffnet eine neue interessante Methode zur Gewinnung individual-spezifischer pluripotenter humaner Zell-Linien. Inwieweit sich dieses Verfahren jedoch für einen allgemeinen klinischen Einsatz eignet, werden zukünftige Studien zeigen müssen.

2.1.3.4 Reprogrammierung von Körperzellen durch Zellfusion mit hES-Zellen

Eine weitere Methode zur Reprogrammierung somatischer differenzierter Zellen besteht in der Fusion von Körperzellen mit dem Genom pluripotenter Zellen. Diese Möglichkeit wurde bereits 2002 mit genetisch markierten Mauszellen demonstriert (Ying et al., 2002). Die dabei aus Fibroblasten und ES-Zellen der Maus entstandenen Fusionsprodukte wiesen Eigenschaften pluripotenter ES-Zellen auf. Es wurde gezeigt, dass das somatische Genom durch die Fusion mit pluripotenten Stammzellen tatsächlich reprogrammiert wird, was zum Beispiel durch epigenetische Modifikationen im Oct4-Promoter nachgewiesen wurde (Do et al., 2006). Die Reprogrammierung menschlicher Fibroblasten durch Zellfusion mit hES-Zellen und die Gewinnung pluripotenter Fusionsprodukte konnte auch im humanen System demonstriert werden (Cowan et al., 2005). Nachteil dieses Verfahrens ist jedoch, dass derartige pluripotente Fusionsprodukte einen tetraploiden Karyotyp aufweisen und es schwierig sein wird, den doppelten Chromosomensatz wieder zu entfernen. Auch durch Fusion von Zytoplasten humaner ES-Zellen mit somatischen Zellen konnten ES-Zell-ähnliche Klone generiert werden (Strelchenko et al., 2006).

Auf Grund der Problematik des tetraploiden Karyotyps solcher Fusionsprodukte hat man weiterhin versucht, nicht komplette Zellkerne, sondern nur Zellkernextrakte pluripotenter Zellen zur Reprogrammierung von somatischen Zellen einzusetzen (Tanger et al., 2005). Dabei konnte die Demethylierung des Oct4-Promoters und die Re-Expression einiger

Pluripotenzmarker gezeigt werden, aber die epigenetischen Veränderungen sind offenbar instabil und eine komplette Induktion von Pluripotenz konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden.

2.1.3.5 Gewinnung von induzierten pluripotenten Stamm (iPS)-Zellen*

Eine vollkommen neue Methode zur Gewinnung von pluripotenten Zellen ohne die Verwendung von Embryonen stellt die Strategie der „induzierten Pluripotenz“ dar. Bereits im Jahr 2006 war erstmals gezeigt worden, dass durch Transfer von vier Genen, deren Produkte mit Pluripotenz assoziiert sind (Oct4, Sox2, c-myc, Klf4), aus Mausfibroblasten so genannte „induzierte pluripotente Stammzellen“ („induced pluripotent stem cells“, iPS-Zellen) erzeugt werden können (Takahashi/Yamanaka, 2006). Die iPS-Zellen zeigten große Ähnlichkeit mit murinen ES-Zellen, die auf konventionellem Wege entstanden sind. Nach Variation der Versuchsbedingungen und Bestätigung der Befunde durch unabhängige Arbeitsgruppen wurden durch dieses Verfahren Ende 2007 auch humane (h) iPS-Zellen erzeugt (Yu et al., 2007; Takahashi et al., 2007). Inzwischen sind in zahlreichen Laboratorien aus verschiedenen somatischen Zelltypen hiPS-Zell-Linien hergestellt und charakterisiert worden (siehe Tabelle 10; Abbildung 4). Ein Nachteil von iPS-Zellen im Vergleich zu ES-Zellen besteht allerdings darin, dass die Induktion von Pluripotenz in Körperzellen noch die Verwendung retro- oder lentiviraler Vektoren erfordert. Inzwischen konnte aber gezeigt werden, dass der Gentransfer auch mit Hilfe von Adenovirus-vermitteltem Gentransfer (Okita et al., 2008) erfolgen kann, beziehungsweise, dass auf bestimmte Gene mit besonderem tumorigenem Potenzial, wie c-myc, verzichtet werden kann (Nakagawa et al., 2008). Derzeit wird intensiv daran gearbeitet, die Prozesse der Reprogrammierung zu analysieren (Brambrink et al., 2008; Stadtfeld et al., 2008), sowie die mit Hilfe von Retroviren übertragenen Gene durch definierte chemische Substanzen (so genannte „small molecules“), die spezifische epigenetische Modifikationen hervorrufen, zu ersetzen. Eine kürzlich publizierte Arbeit zeigte, dass adulte neurale Stammzellen der Maus allein durch ein einziges Pluripotenzgen (Oct4) in pluripotente iPS-Zellen („one-factor iPS cells“) reprogrammiert werden konnten, dafür jedoch ein längerer Zeitraum erforderlich war (Kim et al., 2009).

Allerdings besteht ein gravierender Nachteil der iPS-Zell-Technologie derzeit immer noch in der Notwendigkeit, je nach Zelltyp ein bis drei Pluripotenzgene mit Hilfe genetischer Verfahren in die somatischen Zellen zu integrieren. Diese Viren können, da sie unkontrolliert

* Erläuterungen hierzu siehe Fußnote 0 in Kapitel 2.1.1.

ins Genom integrieren, endogene Tumorgene aktivieren (oder Tumor-Suppressorgene deaktivieren) und zur Tumorbildung von hiPS-Zell-Derivaten führen. Ein weiterer Nachteil ist die relativ geringe Effizienz der induzierten Pluripotenz. Aber auch wenn es in Zukunft gelingen würde, ohne den Einsatz von Retroviren hiPS-Zellen zu generieren und spezialisierte Donorzellen zu entwickeln, würde im Falle von Kontaminationen mit undifferenzierten hiPS-Zellen (oder hES-Zellen) noch die Gefahr der Tumorentwicklung im Empfängerorganismus bestehen (Wobus, 2008; Greber/Schöler, 2008). Problematisch könnte bei der Verwendung von hiPS-Zellen für die Zelltherapie auch sein, dass sie aus adulten Zellen gewonnen werden, die im Vergleich zu ES-Zellen eine erhöhte Anzahl an Mutationen enthalten können (zumal hiPS-Zellen vorwiegend auch von älteren Patienten gewonnen werden sollen).

Es sind also nach wie vor zahlreiche Probleme zu lösen, bevor eine sichere Anwendung von hiPS-Zellen für zukünftige zelltherapeutische Anwendungen gewährleistet werden kann. Die zunehmende Anzahl der Publikationen zu hiPS-Zellen bereits in 2008 (siehe Tabellen 9, 10, 14) deutet darauf hin, dass dieses Gebiet ein großes wissenschaftliches Potenzial hat. Neben der großen Bedeutung der iPS-Zell-Technologie für die Grundlagenforschung (z. B. die Erforschung von Mechanismen der Krankheitsentstehung (siehe Tabelle 16), sowie für die Wirkstoffforschung und Toxikologie, siehe unter 2.1.6) ergeben sich erstmalig realistische Chancen hinsichtlich der Gewinnung Patienten-spezifischer (immunkompatibler) Zellen für die regenerative Medizin – ohne den Verbrauch von Eizellen oder Embryonen.

2.1.4 Eigenschaften pluripotenter humaner Stammzellen und Standardisierung der Kulturverfahren

Seit der ersten Etablierung von hES-Zell-Linien (Thomson et al., 1998) wurden weltweit in zahlreichen Laboratorien neue Linien etabliert (siehe Tabellen 2, 4), die unter variablen Kulturbedingungen, in individuell hergestellten Medien und zunächst unter empirisch ermittelten Bedingungen kultiviert wurden, sodass die verfügbaren Linien in wichtigen Eigenschaften Unterschiede aufwiesen. Vor diesem Hintergrund – und um das verfügbare Zellmaterial unter vergleichbaren Bedingungen zu charakterisieren – rief das Internationale Stammzellforum (ISCF)² im Jahr 2003 eine Internationale Stammzell-Initiative (ISCI) ins

² www.stemcellforum.org [09.03.2009].

Leben, die eine vergleichende Charakterisierung von hES-Zell-Linien koordinierte (Adewumi, 2007). Im Rahmen einer ersten Studie (ISCI-1) wurden 59 unabhängig voneinander etablierte hES-Zell-Linien (darunter 18 Linien des NIH-Registers) aus 17 Laboratorien in 11 Ländern hinsichtlich hES-Zell-spezifischer Parameter (Zell-Oberflächenantigene, Genexpressionsmuster, epigenetischer Status, sowie Differenzierungsfähigkeit nach Injektion in immundefiziente Mäuse) charakterisiert.

Alle untersuchten Linien wiesen eindeutige Merkmale pluripotenter embryonaler Stammzellen auf, auch wenn die Studie eine gewisse Variabilität zwischen den Linien erkennen ließ. Als eindeutige Pluripotenzmarker wurden die Zelloberflächenantigene SSEA-3 und -4, TRA-1-60, TRA-1-81, TRA-2-54, CD9, GCTM2 und GCTM343 identifiziert, während andere Marker, wie SSEA-1, A2B5, CD56 (NCAM), GD2 und 3, nicht in allen Linien gleichmäßig stark exprimiert waren. Die Analyse der Expression einiger Gene und der Vergleich mit der Expression des signifikant mit Pluripotenz assoziierten Gens *nanog* ergab übereinstimmend, dass die Gene *TDFG*, *POU5F1* (*Oct3/4*), *GABRB3*, *GDF3* und *DNMT3B* in allen untersuchten Linien hoch exprimiert waren und ihre Expression stark mit dem pluripotenten Zustand von hES-Zellen assoziiert war. Weitere 14 Gene, die unter anderem auch in bereits in Differenzierung befindlichen Zellen exprimiert werden (*FGF4*, *GAL*, *LEFTB*, *IFITM1*, *NODAL*, *TERT*, *UTF1*, *FOXD3*, *LIN28*, *GRB7*, *PODXL*, *CD9* und *BRIX*), zeigten hinsichtlich ihrer Expression eine schwächere Korrelation mit der Expression des *nanog*-Gens und eine teilweise höhere Variabilität.

Der pluripotente Status von Stammzellen („stemness“) – definiert durch das spezifische Genexpressionsmuster – wird darüber hinaus durch extrazelluläre Signalmoleküle bestimmt. Im Unterschied zu murinen ES-Zellen sind am Erhalt der Pluripotenz humaner ES-Zellen andere Signalwege beteiligt, wie zum Beispiel durch *FGF-2* (Xu et al., 2005) – und *Activin* (Beattie et al., 2005) – regulierte Prozesse. Laufende Arbeiten sind darauf gerichtet, diese molekularen und zellulären Signalmechanismen weiter zu analysieren und zukünftig durch deren Kenntnis die Kulturverfahren zu optimieren.

Im Zusammenhang mit der Analyse des epigenetischen Status von hES-Zell-Linien wurde sichtbar, dass hES-Zellen deutliche epigenetische Varianzen aufweisen können. In der genannten Studie wurden zehn Gene untersucht, die mit genomischem Imprinting korreliert sind. Genomisches Imprinting führt in der Regel zur Inaktivierung von Genen mit der Folge, dass die betreffenden Gene entweder vom maternal oder paternal erworbenen Allel (monoallelisch), jedoch

nicht von beiden Allelen (biallelisch) exprimiert werden. In hES-Zellen scheint bei einigen Genen ein Verlust des Imprintings („loss of imprinting“) zu erfolgen, der eine zum Teil große Variabilität zwischen den Linien hinsichtlich der mono- oder biallelischen Expression der Gene zur Folge hat. Dies betrifft beispielsweise das Gen für den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor 2 (IGF2). Ferner bestätigte die Studie, dass bezüglich des Status der X-Chromosomen-Inaktivierung große Unterschiede zwischen „weiblichen“ hES-Zell-Linien bestehen, was zum Teil auf suboptimale Kulturbedingungen zurückgeführt und auch durch Ergebnisse anderer Studien belegt wurde (Enver et al., 2005; Silva et al., 2008; Shen et al., 2008). Normalerweise erfolgt die für die Entwicklung notwendige Inaktivierung des zweiten X-Chromosoms durch Bindung einer spezifischen RNA (X inactive specific transcript, XIST). Die Fähigkeit zur Expression des XIST-Gens und damit zur Inaktivierung des zweiten X-Chromosoms differiert jedoch zwischen verschiedenen hES-Zellen erheblich, bis hin zum Verlust der Fähigkeit, XIST überhaupt produzieren zu können. In diesem Zusammenhang wurde kürzlich gezeigt, dass die Fähigkeit zur Expression von XIST offenbar mit dem Differenzierungspotenzial der entsprechenden hES-Zell-Linie korreliert ist (Silva et al., 2008).

Die Differenzierungskapazität von hES-Zell-Linien wird durch in-vitro- und/oder in-vivo-Differenzierung bestimmt. Für die in-vivo-Differenzierung werden undifferenzierte hES-Zellen in immundefiziente Mäuse injiziert und die sich entwickelnden Teratome bezüglich des Auftretens bestimmter Zell- und Gewebetypen histologisch untersucht. Die in-vitro-Differenzierung erfolgt über die Entwicklung von „embryoid bodies“ (EBs) oder durch den Zusatz von spezifischen Differenzierungsfaktoren zu differenzierenden hES-Zellen in Monolayer-Kulturen, wobei Entwicklungsprozesse des Embryos rekapituliert werden (z. B. D’Amour et al., 2006; Kroon et al., 2008; Murry/Keller, 2008).

Grundlage für eine bessere Vergleichbarkeit von Resultaten der hES-Zell-Forschung ist vor allem die Kultivierung von hES-Zell-Linien unter standardisierten Bedingungen. Um dies zu erreichen, müssen langfristig jene Komponenten von der Kultivierung der hES-Zellen ausgeschlossen werden, die eine Standardisierung der Kulturen nicht zulassen. Dies betrifft in erster Linie murine Feeder-Zellen, auf denen hES-Zellen in der Regel kultiviert werden, aber auch nicht-standardisierbare tierische Komponenten, wie beispielsweise fötales Kälberserum. Dabei wäre es im Hinblick auf eine künftige therapeutische Nutzung von Zellderivaten aus hES-Zellen wichtig, tierische Komponenten insgesamt bei der Kultivierung auszuschließen, die Kultivierung also vollkommen xenogen-frei durchzuführen. Humane ES-Zellen werden bereits heute in verschiedenen

Labors entweder mit kommerziell verfügbaren humanen Feeder-Zellen oder ohne Feeder-Zellen kultiviert. Als Medienzusätze (und Serumersatz) kommen standardisierte Supplemente, wie „serum replacement“ (SR), knockout serum replacement (KSR) oder extrazelluläre Matrix-Proteine, beispielsweise Collagen, Plasmin oder Matrigel, zum Einsatz (Übersicht in Skottman et al., 2007). Allerdings enthalten SR, KSR und Matrigel noch Komponenten tierischer Herkunft. Neben zahlreichen individuell hergestellten Kulturmedien sind inzwischen auch kommerziell verfügbare Medien im Einsatz, mit denen hES-Zellen in Abwesenheit von Serum und teils ohne Feeder-Zellen kultiviert werden können. Im Rahmen der Standardisierungs-Offensive (ISCI-2 Phase des ISCF) wurden drei dieser Medien (mTeSR1, STEMPRO® hESC SFM und HEScGRO) zusätzlich zu einigen individuell hergestellten Kulturmedien systematisch auf ihre Eignung für die Kultivierung von hES-Zellen untersucht. Zudem wurde auch bereits die Gewinnung und Kultivierung von hES-Zellen unter Nutzung vollständig synthetischer Medien beschrieben (Ludwig et al., 2006).

Nach wie vor wird intensiv an der Entwicklung von hES-Zell-Linien gearbeitet, die sich für die Herstellung von Geweben für die klinische Anwendung eignen. Voraussetzung dafür ist, dass die hES-Zell-Linien unter standardisierten Bedingungen und nach den Regeln „guter Herstellungspraxis“ („good manufacturing practice“, GMP) gewonnen und kultiviert wurden, wobei die Verwendung tierischer Zellen oder Proteine im gesamten Kultivierungsprozess ausgeschlossen sein sollte. Kürzlich wurden sechs derartige, GMP-zertifizierte hES-Zell-Linien der Firma ES Cell International (Singapur) publiziert, die 2006 ohne jegliche tierische Komponenten etabliert wurden und für Forschungszwecke zur Verfügung stehen sollen (Crook et al., 2007). Über die Existenz weiterer GMP-gerechter hES-Zell-Linien wurde von den Firmen Cellartis (Göteborg, Schweden), NovoCell (San Diego, CA, USA) und Advanced Cell Technology (ACT, Los Angeles, CA, USA) sowie vom Korean Stem Cell Research Center (Seoul, Südkorea) berichtet.

Allerdings müssen zusätzlich zur standardisierten Kultur von hES-Zellen weitere Aspekte berücksichtigt werden, die gegebenenfalls Auswirkungen auf die Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen haben können: Dies betrifft die Tatsache, dass sich Embryonen während der präimplantativen Entwicklung hinsichtlich des Status der DNA-Methylierung und Histonmodifikationen unterscheiden, was Auswirkungen auf die Regulation bestimmter Pluripotenz-assoziiertes Gene in den aus ihnen abgeleiteten hES-Zellen haben kann. Dies kann in der Folge zu Unterschieden auch im Differenzierungsverhalten zwischen einzelnen hES-Zell-

Linien führen (Osafune et al., 2008; Deb/Sarda, 2008). Zudem ist bekannt, dass sich in hES-Zellen während ihrer Langzeitkultivierung genetische und epigenetische Veränderungen vollziehen können. Voraussetzung für künftige Anwendungen von hES-Zellen in der Zellersatztherapie oder in der Arzneimittelentwicklung ist, dass diese Parameter stabil bleiben, sich also weder chromosomale Aberrationen, Mutationen oder epigenetische Veränderungen in Abhängigkeit von den Kulturbedingungen entwickeln (Deb/Sarda, 2008). Ein stetiges Monitoring der verwendeten Linien hinsichtlich dieser Parameter ist daher unabdingbar.

2.1.5 Internationale Aktivitäten auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung: Stammzell-Netzwerke, Stammzell-Register und Stammzell-Banken

Eine Übersicht über die internationale Stammzellforschung registriert weltweit mindestens 120 Forschungszentren, die Forschung an humanen ES-Zellen durchführen.³ Analysiert man jedoch die im Zeitraum 1998–2007 erschienenen mindestens 672 Original-Publikationen zu hES-Zellen bezüglich der involvierten Institutionen ergibt sich eine höhere Zahl von mindestens 205 Forschungsinstitutionen, an denen hES-Zell-Forschung stattfindet (siehe Tabelle 2).

In zahlreichen Ländern wurden Netzwerke und Forschungszentren zur Stammzellforschung etabliert, so unter anderem auch in Deutschland das „Stammzellnetzwerk Nordrhein-Westfalen“ oder das „Netzwerk für Regenerative Medizin“ in Berlin.⁴ Daneben wurden Forschungszentren zur Stammzellforschung an Universitäten gemeinsam mit außeruniversitären Forschungseinrichtungen (Max-Planck-Instituten, Helmholtz-Zentren, Leibniz-Instituten) zum Beispiel in Dresden, Leipzig oder München begründet. Weiterhin wurden länderübergreifende Organisationen geschaffen, wie beispielsweise das von Organisationen aus elf skandinavischen und Ostsee-Anrainer-Staaten gegründete Netzwerk „ScanBalt BioRegion“.⁵

Besonders einflussreich sind einige nationale und internationale Stammzell-Netzwerke und forschende Organisationen, sowohl hinsichtlich ihrer Forschungstätigkeit, als auch bezüglich der Initiierung und Unterstützung internationaler Aktivitäten zur Standardisierung von ES-Zellen sowie zu ethischen und patentrechtlichen Fragen. Eine Übersicht über nationale und internationale Stammzell-Netzwerke gibt Tabelle 3.

3 www.mbbnet.umn.edu/scmap/scresearchmap.html [09.03. 2009].

4 www.stammzellen.nrw.de; www.cellnet.de [09.03. 2009].

5 www.scanbalt.org [09.03. 2009].

Um die internationale Zusammenarbeit insbesondere auf dem Gebiet der humanen embryonalen Stammzellforschung zu fördern, wurde 2003 das Internationale Stammzell-Forum (International Stem Cell Forum, ISCF) geschaffen.⁶ Ziel des ISCF ist es, die weltweiten Aktivitäten der Stammzellforschung zu unterstützen und zu koordinieren, die Etablierung und Kultivierung von Stammzellen (nach GLP, GMP) zu standardisieren und sich für eine internationale Harmonisierung ethischer Standards in der Forschung mit Stammzellen einzusetzen. Mitglieder des ISCF sind 21 internationale staatliche und private Förderorganisationen und Institutionen aus 19 Ländern, die auf dem Gebiet der Stammzellforschung arbeiten. Im Rahmen des ISCF wurden weitere Initiativen gegründet, wie die Internationale Stammzell-Initiative (ISCI), die Standards für die Etablierung, Charakterisierung und Erhaltung von hES-Zell-Linien erarbeitet (Kapitel 2.1.4), die Internationale Stammzell-Bank Initiative (International Stem Cell Banking Initiative, ISCBI), die ein globales Netzwerk von Stammzell-Banken etabliert, die Ethics Working Party (EWP), die die ethischen Standards für die hES-Zell-Forschung und Grundlagen ethischer Entscheidungen weltweit vergleichend referiert,⁷ sowie eine Arbeitsgruppe zu den Rechten an geistigem Eigentums (Intellectual Property Rights), die sich mit der Patentierung von hES-Zell-Linien und unterschiedlichen rechtlichen Rahmenbedingungen in verschiedenen Ländern befasst.

Darüber hinaus sind internationale wissenschaftliche Organisationen auf dem Gebiet der Stammzellforschung aktiv. Die Internationale Gesellschaft für Stammzellforschung (International Society for Stem Cell Research, ISSCR)⁸ ist eine internationale Vereinigung von Stammzellforschern mit weltweit über zweitausend Mitgliedern. Die ISSCR führt jährlich internationale Tagungen durch, die bisher in Amerika, Australien und Asien stattfanden und die 2009 in Europa (5. ISSCR-Kongress 2009 in Barcelona) stattfinden wird. Die ISSCR hat Regeln für das Arbeiten mit humanen embryonalen Zellen (Guidelines for the Conduct of Human Embryonic Research) aufgestellt, in denen unter anderem auch Regeln für den Umgang mit menschlichen Embryonen für Forschungszwecke definiert sind.⁹ Die ISSCR koordiniert Arbeitsgruppen, die sich mit spezifischen Fragen der Stammzellforschung befassen, wie zum Beispiel die „ISSCR Task Force on the Clinical Translation of Stem Cells“ (Kooperationen u. a.

6 www.stemcellforum.org [09. 03. 2009].

7 www.stemgen.org [09. 03. 2009].

8 www.isscr.org [09. 03. 2009].

9 www.isscr.org/guidelines [09. 03. 2009].

mit Initiativen der European Science Foundation, ESF). Die ISSCR ist Mitglied im Internationalen Konsortium der Stammzell-Netzwerke (International Consortium of Stem Cell Networks, ICSCN), sie kooperiert unter anderem mit der Human Proteom Organisation (HUPO) zur Erforschung des Proteoms von Stammzellen und der Internationalen Organisation zur Forschung an Typ1-Diabetes (Juvenile Diabetes Research Foundation International, JDRF).¹⁰

Die bekannten und teils für die Forschung verfügbaren hES-Zell-Linien wurden in nationale und internationale Register aufgenommen, die hES-Zell-Linien hinsichtlich Etablierung, Eigenschaften und Verfügbarkeit registrieren (siehe Tabelle 5). Beispielhaft seien die Register der Europäischen Union (European Human Embryonic Stem Cell Registry, hESCReg), der National Institutes of Health (NIH) der USA, der Britischen Stammzellbank am Medical Research Council (UK Stem Cell Bank), des Internationalen Stammzellforums (ISCF) sowie der University of Massachusetts Medical School genannt.¹¹

Darüber hinaus wurden Stammzellbanken von verschiedenen internationalen Organisationen und Institutionen etabliert (siehe Tabelle 6). Die „Internationale Stammzell-Bank-Initiative“ (International Stem Cell Banking Initiative, ISCBI) des ISCF erarbeitet unter anderem Richtlinien zur Standardisierung und Datenerfassung für die Langzeit-Aufbewahrung („best practice for banking“) von hES-Zell-Linien.¹² Die UK Stem Cell Bank des Medical Research Council (MRC) hat einen hohen Standard bezüglich der wissenschaftlichen und ethischen Parameter zur Gewinnung und Lagerung von hES-Zellen und damit Vorbildfunktion für viele Initiativen.¹³ Derzeit (Februar 2009) stehen hier 14 gut charakterisierte humane ES-Zell-Linien für weltweite Forschungsarbeiten zur Verfügung, weitere 49 hES-Zell-Linien befinden sich in der Phase der Charakterisierung beziehungsweise sind für die Aufnahme in die Stammzellbank vorgesehen. Darüber hinaus entwickelt das Netzwerk der Human Embryonic Stem Cell Coordinators (hESCCO) GMP-Standards für die Gewinnung und Aufbewahrung von humanen ES-Zellen in Großbritannien (Franklin et al., 2008). In den USA wurde eine Nationale Stammzellbank (National Stem Cell Bank, NSCB) etabliert, die derzeit 14 von 21 hES-Zell-Linien des NIH-

10 <http://icscn.wordpress.com>; www.hupo.org; www.jdrf.org [09.03.2009].

11 www.hescereg.eu; <http://stemcells.nih.gov>; www.ukstemcellbank.org; www.stemcellforum.org/isci_project/the_registry.cfm; www.umassmed.edu/scr [09.03.2009].

12 www.stemcellforum.org [09.03.2009].

13 www.ukstemcellbank.org [09.03.2009].

Registers zur Verfügung stellt.¹⁴ Diese können für Forschungsarbeiten mit NIH-Mitteln eingesetzt und auch von deutschen Forschern genutzt werden. Es wird damit gerechnet, dass sich für amerikanische Forscher an staatlich-finanzierten Institutionen (z. B. an der National Institutes of Health, NIH) die Bedingungen nach dem Ende der Bush-Administration ändern werden. Die Firma Stemride International Limited (SIL), die mit dem Reproductive Genetics Institute in Chicago (USA) zusammenarbeitet, bietet derzeit über 150 hES-Zell-Linien, darunter mehr als 20 Linien mit spezifischen genetischen Defekten an.¹⁵ Weitere Stammzellbanken, die hES-Zellen enthalten, existieren bereits (wie bspw. die Bank des Singapore Stem Cell Consortium) oder befinden sich im Aufbau (wie bspw. am Stem Cell Research Center in Soul, Korea).¹⁶

2.1.6 Anwendungsgebiete von hES-Zellen

Obwohl international große Anstrengungen unternommen werden, um zukünftig aus hES-Zellen Gewebematerial für die regenerative Medizin zu entwickeln, stehen andere Einsatzmöglichkeiten außerhalb klinischer Anwendungen derzeit noch im Vordergrund. Dies betrifft insbesondere den Einsatz von hES-Zellen auf den Gebieten der Wirkstoffforschung und Toxizitätstestung sowie die Analyse des regenerativen Potenzials von hES-Zellen in Tiermodellen. Darüber hinaus dienen hES-Zellen und hiPS-Zellen zur Untersuchung der Pathogenese von Krankheiten mit Hilfe von in-vitro-Modellen (Wobus/Löser, 2008).

2.1.6.1 Wirkstoff-Forschung („drug development“) und in-vitro-Toxizitätstestung

Der Einsatz von hES-Zellen in der Wirkstoff-Forschung und für die Entwicklung von Medikamenten und Toxizitätstests ist das aus heutiger Sicht anwendungsnächste Gebiet der hES-Zell-Forschung (Améen et al., 2008; siehe Tabelle 13). Grundlage für den Einsatz von hES-Zellen in diesen Forschungsfeldern ist, dass hES-Zellen in vitro in zahlreiche spezialisierte humane Zelltypen differenziert werden können. Aus pharmakologisch-toxikologischer Sicht interessante Zelltypen sind dabei insbesondere Leberparenchymzellen (Hepatozyten), Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) und verschiedene neurale Zellen. Für die Differenzierung in diese Zelltypen wurden in den letzten Jahren spezifische Differenzierungsprotokolle etabliert und optimiert, sodass

14 www.nationalstemcellbank.org [09.03. 2009].

15 www.stemride.com [09.03. 2009].

16 www.sccc.a-star.edu.sg; <http://koreastemcellbank.org> [09.03. 2009].

erwartet wird, dass in Kürze definierte humane Zellen in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen werden, die die Eigenschaften der entsprechenden primären menschlichen Zellen aufweisen. An ihnen können spezifische Wirkungen von pharmakologisch aktiven Substanzen auf zellulärer Ebene im Hochdurchsatzverfahren untersucht werden („drug screening“). Des Weiteren können mit Hilfe der hES-Zell-Technologie niedermolekulare Substanzen („small molecules“) identifiziert werden, die die Regeneration von Geweben aus Vorläuferzellen stimulieren (Rubin, 2008). Ganz wesentlich ist, dass aus hES-Zellen abgeleitete Zellderivate bereits in einer sehr frühen Phase der Medikamentenentwicklung zur Untersuchung humanspezifischer Toxizität genutzt werden können. Dadurch würden entsprechende Substanzen – im Falle von Hinweisen auf unerwünschte Nebenwirkungen – bereits in einem frühen Stadium der Medikamentenentwicklung von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen werden. Der Vorteil der Nutzung von aus hES-Zellen gewonnenen Zellen gegenüber tierischen Primärzellen bestünde (neben der Einsparung von Versuchstieren) vor allem in der Humanspezifität des jeweiligen Testsystems, was – angesichts der Defizite bezüglich der Übertragbarkeit von Ergebnissen mit tierischen Zellen auf den Menschen – einen erheblichen Fortschritt gegenüber den derzeit verfügbaren, zum Beispiel auf primären tierischen Zellen basierenden Testsystemen darstellen würde. Vorteile von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen gegenüber humanen Primärzellen wären die faktisch unbegrenzte Verfügbarkeit, die hohe Reinheit sowie ihre gute Standardisierbarkeit. Zusätzlich ließen sich durch Nutzung spezialisierter Zellen, die aus hES-Zellen mit unterschiedlichen genetischen Eigenschaften differenziert werden, Pharmaka bereits im Vorfeld klinischer Studien im Hinblick auf pharmakotoxische Eigenschaften in Abhängigkeit von Genotyp oder ethnischer Herkunft des hES-Zell-Spenders in Zellkultur untersuchen.

Eine weitere Möglichkeit der Nutzung von hES-Zellen in der pharmakologisch-toxikologischen Forschung besteht in der Untersuchung von humanspezifischer Entwicklungs- beziehungsweise Embryotoxizität. Durch Untersuchungen an differenzierenden Zellen könnten bestimmte Aussagen darüber getroffen werden, ob oder inwieweit Pharmaka oder Umweltfaktoren die Entwicklung spezifischer Zelltypen des Menschen beeinträchtigen. Solche Untersuchungen werden bereits heute unter Verwendung von ES-Zellen der Maus im so genannten „Embryonalen Stammzelltest“ (EST) zur Bestimmung des embryotoxischen Potenzials von Testsubstanzen durchgeführt. Der EST mit Mauszellen ist jedoch mit dem Nachteil verbunden, dass humanspezifische Entwicklungstoxizität (wie sie beispielsweise im Fall von Contergan bestand) nicht zwingend im Mausmodell erfasst

würde. Ziel ist es nun, entsprechende Testverfahren auf der Basis von hES-Zellen zu entwickeln. Dabei steht zunächst die Ermittlung geeigneter Endpunkte für die Bestimmung der toxischen Wirkung von ausgewählten Substanzen im Zentrum der Arbeiten (Adler et al., 2008).

Ein Schwerpunkt der Bestrebungen bei der Herstellung pharmakologisch-toxikologisch verwendbarer Zellen aus hES-Zellen ist die Herstellung von funktionalen menschlichen Hepatozyten (Sartipy et al., 2007). Diese Zellen werden unter anderem benötigt, um den Leberstoffwechsel sowie pharmakokinetische Eigenschaften neuer Medikamente zu untersuchen. Dabei ist das Vorhandensein induzierbarer Arzneimittel-metabolisierender, -konjugierender und -transportierender Enzyme in den Leberzellen wesentlich, um zu belastbaren Aussagen über die Eigenschaften der untersuchten Substanzen in der menschlichen Leber zu gelangen. Etablierte Leberzell-Linien (wie z. B. die vielfach verwendete Hepatom-Zell-Linie HepG2 und ihre Derivate) wie auch Leberzellen aus anderen Quellen (z. B. aus mesenchymalen Stammzellen differenzierte Hepatozyten) produzieren diese Enzyme jedoch nur in geringem Maße. Die fehlende Verfügbarkeit geeigneter humanspezifischer Leberzell-basierter Testsysteme wird als eine Ursache dafür angesehen, dass pharmakokinetische und toxikologische Probleme, die mit der Metabolisierung von Arzneimitteln in der Leber zusammenhängen und Ursache für unerwartete, teils fatale Nebenwirkungen von Medikamenten sein können, häufig erst in späten Phasen der Arzneimittelentwicklung erkannt werden. Derzeit existieren verschiedene Protokolle für die in-vitro-Differenzierung von hES-Zellen zu Hepatozyten, wobei die in-vivo-Differenzierung von Leberzellen während der menschlichen Entwicklung simuliert wird. Vielversprechende Ergebnisse auf diesem Gebiet wurden unter anderem unter Mitwirkung der in der hES-Zell-Forschung engagierten Firmen Cellartis, Geron und ACT (Ek et al., 2007; Hay et al., 2007; Agarwal et al., 2008) erzielt. Dass auch große Unternehmen der Pharmaindustrie ihr Augenmerk zunehmend auf diesen speziellen Aspekt der Forschung mit hES-Zellen richten, wird unter anderem in der Gründung des Konsortiums „Stem Cells for Safer Medicine“ ersichtlich, an dem neben dem britischen Medical Research Council (MRC) unter anderem drei große europäische Pharmafirmen (Roche, AstraZeneca, GlaxoSmithKline) beteiligt sind. Ziel dieses Konsortiums ist es, Verfahren für die Herstellung von Hepatozyten für die Toxizitätstestung aus hES-Zellen zu entwickeln.

Weltweit sind zahlreiche Firmen auf verschiedenen Gebieten der hES-Zell-Forschung tätig (Angaben in Wobus/Löser, 2008). Angesichts des absehbaren Potenzials von hES-Zellen für die Medikamentenentwicklung ist auch in der Haltung der Pharmaindustrie eine Trendwende zu

konstatieren: Während in der Vergangenheit von großen Pharma-Unternehmen eher Zurückhaltung in Bezug zum Einsatz von hES-Zellen zu beobachten war, haben inzwischen weltweit führende Pharmafirmen mit der Forschung an hES-Zellen begonnen und eigene Forschungsprogramme aufgelegt.

2.1.6.2 Transplantation von aus hES-Zellen entwickelten Spenderzellen in Tiermodelle humaner Erkrankungen

Die Forschung an hES-Zellen war und ist mit der Hoffnung auf Zelltherapien für bisher anderweitig nicht heilbare degenerative Erkrankungen, wie Diabetes mellitus oder Morbus Parkinson, verbunden. Die Entwicklung eines spezifischen Medikamentes bis zur Marktreife kann bis zu 15 Jahre in Anspruch nehmen. Auch die Entwicklung anderer therapeutischer Ansätze von der Grundlagenforschung bis zur Anwendung benötigt häufig lange Zeiträume. Insofern sind Erwartungen nicht gerechtfertigt, dass nur zehn Jahre nach Begründung einer neuen Forschungsrichtung bereits Therapien, die auf dieser Forschung beruhen, verfügbar sein sollten.

Inzwischen ist nach umfangreichen Voruntersuchungen die erste klinische Studie unter Nutzung von aus hES-Zellen abgeleitetem Material (GRNOPC1-Zellen, Firma Geron, Menlo Park, CA, USA) zur Anwendung an zehn Patienten mit akuten Verletzungen des Rückenmarkes von der zuständigen US-Behörde (Federal Drug Agency, FDA) genehmigt worden.¹⁷ Auch die Firma Advanced Cell Technology (ACT) hat bereits ein Zulassungsvorgespräch für eine klinische Studie („pre-IND-meeting“) mit der FDA über die Nutzung einer hES-Zell-basierten Zelltherapie für den Ersatz des retinalen Pigmentepithels zur Therapie der altersbedingten Makuladegeneration geführt.¹⁸ Die Studien werden Untersuchungen zur klinischen Verträglichkeit und Unbedenklichkeit enthalten, wobei das Augenmerk im Falle der aus hES-Zellen abgeleiteten Zelltherapieprodukte insbesondere auf der Vermeidung von Tumorbildung liegen wird.

Insgesamt muss jedoch eingeschätzt werden, dass sich die Forschung an hES-Zellen für Zwecke der regenerativen Medizin gegenwärtig noch im Stadium der Grundlagenforschung befindet, wobei bereits heute in Tiermodellen verschiedener menschlicher Erkrankungen der „proof-of-concept“ für einen potenziellen Einsatz hES-Zell-basierter Therapien gezeigt wurde

17 www.geron.com/media/pressview.aspx?id=863 [09. 03. 2009].

18 www.advancedcell.com/press-release/Cloned-Human-Embryos-Successfully-Reprogrammed-Using-Human-Eggs [09. 03. 2009].

(siehe Tabellen 12, 13). Allerdings sind vor einem klinischen Einsatz von Zellen oder Geweben, die aus hES-Zellen abgeleitet wurden, zwei wesentliche Probleme zu lösen:

1) Vor jeder möglichen Transplantation muss sichergestellt sein, dass das Transplantat keine „kontaminierenden“ Fremdzellen, insbesondere undifferenzierte hES-Zellen mehr enthält, die Ausgangspunkt für Tumorentstehung sein können. Um dieses Kriterium zu erfüllen, wurden in den letzten Jahren verschiedene Strategien entwickelt, die zum Beispiel (i) die Etablierung hocheffektiver Aufreinigungsprotokolle für hES-Zell-abgeleitete Zellderivate, (ii) Methoden der Negativselektion (zur Entfernung von undifferenzierten hES-Zellen) sowie (iii) die Entwicklung zytotoxischer Antikörper umfassen, die verbliebene hES-Zellen erkennen und eliminieren sollen (Übersicht bei Hentze et al., 2007).

2) Weiterhin besteht (wie generell bei der allogenen Zell- und Gewebetransplantation) das Problem der Immununverträglichkeit transplantierte Zellen, die als fremd erkannt und abgestoßen werden können. Dieses Problem könnte für hES-Zellen vermutlich durch die Bereitstellung einer großen Zahl von Zell-Linien mit unterschiedlicher Immunkompatibilität vermindert werden. So ist beispielsweise geschätzt worden, dass circa 150 verschiedene hES-Zell-Linien ausreichend wären, um für 85 % der britischen Bevölkerung immunkompatible Linien zur Verfügung zu haben (Taylor et al., 2005), wobei diese allerdings eine vergleichbare, universale Differenzierungsfähigkeit aufweisen müssten, was für viele Linien derzeit fraglich ist. Das Problem immunologischer Abwehrreaktionen könnte auch durch genetische Veränderungen an den hES-Zellen oder die Verkapselung der transplantierten Zellen in immunologisch kompatible Materialien gelöst werden. Gegebenenfalls könnten Immununverträglichkeiten auch durch Immunsuppression oder Induktion von Immuntoleranz vermindert werden. Auf diesen Gebieten finden international intensive Forschungsarbeiten statt (Übersicht in Boyd et al., 2005; Chidgey et al., 2008).

Einige ausgewählte Beispiele für tierexperimentelle Studien sollen den derzeitigen Stand der präklinischen Forschung an hES-Zellen dokumentieren (Übersicht in Tabelle 12; siehe Abbildung 5). So ist es gelungen, aus hES-Zellen hoch aufgereinigte neurale Vorläuferzellen zu entwickeln, diese in dopaminerge Neurone zu differenzieren und erfolgreich in ein Ratten-Tiermodell mit Morbus Parkinson zu transplantieren. Die Zelltransplantation der dopaminergen Neurone führte

zu deutlichen therapeutischen Effekten in den behandelten Tieren. Zwölf Wochen nach Transplantation wurden keinerlei Anzeichen von Tumorbildung beobachtet (Cho et al., 2008). Weiterhin wurden neurale Vorläuferzellen, die aus hES-Zellen gewonnen wurden, in ein Rattenmodell des Schlaganfalls transplantiert, wo sie zu einer signifikanten Verbesserung der senso-motorischen Nervenfunktion beitrugen. Die transplantierten Zellen wanderten aus dem Injektionsgebiet in das geschädigte Gewebe, exprimierten neurale Differenzierungsmarker, und behandelte Tiere zeigten eine teilweise Wiederherstellung ihrer motorischen Leistungen. Auch hier wurden acht Wochen nach Transplantation keine Teratome entdeckt (Daadi et al., 2008).

Auch hinsichtlich der Herstellung und Transplantation von aus hES-Zell-abgeleiteten Kardiomyozyten wurden Fortschritte erzielt. Es wurde gezeigt, dass die Transplantation kardialer Vorläuferzellen in Nagermodelle für den Herzinfarkt zu einer signifikanten Besserung des klinischen Zustandes führte, und zwar nachweislich durch Bildung neuen Herzmuskelgewebes im Gebiet der Infarktnarbe. 60 Tage nach Transplantation konnte keine Teratom-Bildung beobachtet werden, wenn vordifferenzierte Zellen für die Transplantation verwendet wurden. Derzeitige Bemühungen sind weiterhin darauf gerichtet, transplantierbares vaskularisiertes Herzgewebe *in vitro* zu generieren (Caspi et al., 2007a; 2007b; Laflamme et al., 2007).

Im Rahmen der Bemühungen zur Herstellung funktioneller pankreatischer Beta-Zellen aus hES-Zellen wurde kürzlich ebenfalls ein wesentlicher Fortschritt erzielt. Es konnte gezeigt werden, dass sich aus hES-Zellen Insulin-produzierende Zellen entwickelten, die nach Transplantation in Mäuse mit experimentell induziertem Diabetes den Blutglukosespiegel normalisierten. Die Entfernung des Transplantates führte wieder zum Anstieg des Blutzuckerspiegels. Da in dieser Studie noch kein Aufreinigungsschritt für die transplantierten Zellen eingeschlossen war, wurde in 1 von 46 untersuchten Transplantaten ein Tumor nachgewiesen (Kroon et al., 2008).

Weitere tierexperimentelle Studien haben ebenfalls gezeigt, dass aus hES-Zellen abgeleitete spezialisierte Zellen auch für die Behandlung anderer als der im Zusammenhang mit der Stammzellforschung häufig genannten degenerativen Erkrankungen ein großes Potenzial haben (Übersicht in Deb/Sarda, 2008; siehe Tabelle 11). Beispielsweise führte die Injektion von aus hES-Zellen abgeleiteten Blutgefäß-Vorläuferzellen in verschiedene Mausmodelle für Blutgefäßschädigungen (Extremitätenischämie, Herzinfarkt, diabetische Retinopathie) zur Gefäßneubildung im Umfeld der jeweiligen Gefäßschädigung (Lu et al., 2007a). Die Behandlung mit aus

hES-Zellen abgeleiteten Zellen des retinalen Pigmentepithels in einem Rattenmodell für genetisch bedingte Netzhautdegeneration ergab eine signifikante Verbesserung der visuellen Fähigkeiten der Tiere. Dies ist insofern von großer Bedeutung, da die Degeneration des retinalen Pigmentepithels in engem Zusammenhang mit der altersabhängigen Makuladegeneration steht, eine der Hauptursachen für Erblindung im Alter (Lund et al., 2006; Lu et al., 2007b).

Bei all diesen genannten Studien handelt es sich zunächst um Proof of concept-Studien, die das therapeutische Potenzial von aus hES-Zellen hergestellten Donorzellen zunächst im Tiermodell belegen. Zweifelsohne sind weitere intensive Studien zur Verbesserung der Differenzierungs- und Aufreinigungsprotokolle sowie tierexperimentelle Studien – insbesondere Langzeitstudien und Studien unter Verwendung weiterer Versuchstiere – notwendig, bevor in größerem Umfang klinische Studien mit aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen begonnen werden können.

2.1.7 Die rechtliche Situation der Stammzellforschung in Deutschland

Während die Herstellung von hES-Zellen in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) verboten ist, werden die Bedingungen für Forschungsarbeiten mit hES-Zellen in Deutschland im Stammzellgesetz (StZG) geregelt. In diesem Zusammenhang wird auch auf den Beitrag „Rechtliche Rahmenbedingungen der Forschung mit menschlichen Embryonen und embryonalen Stammzellen“ in der Studie der AG Gentechnologiebericht der BBAW von 2006 hingewiesen (Wobus et al., 2006). Hier soll auf einige Problemfelder eingegangen werden, die auch nach der Novellierung des Stammzellgesetzes 2008 noch relevant sind und für deutsche Forscher juristische Konsequenzen nach sich ziehen können.

Spitzenforschung unserer Tage ist international. Zunehmend werden insbesondere auf europäischer Ebene Kooperationsprojekte und große Forschungsverbände über Landesgrenzen hinweg durch die EU mit erheblichen Geldmitteln gefördert. Die Rechtslage bei internationalen Kooperationen ist für deutsche Forscher oft nicht durchschaubar, und selbst dort, wo sie tatsächlich unproblematischer ist als vom juristischen Laien befürchtet, werden deutsche Forscher (auch nach der Novellierung des Stammzellgesetzes im August 2008) von ausländischen Kollegen mitunter als „schwierige“ Partner angesehen.

Grundsätzlich gilt deutsches Strafrecht nur für Inlandstaten. Allerdings können unter bestimmten Bedingungen auch im Ausland begangene Taten, zum Beispiel Verstöße gegen das ESchG, in Deutschland unter bestimmten Voraussetzungen strafrechtlich relevant sein. Eine im

Ausland begangene Tat ist in Deutschland grundsätzlich nur strafbar, wenn die Tat auch im Ausland strafbar ist und der Täter oder das Opfer Deutscher ist. Dies gilt allerdings nicht für Amtsträger oder für den öffentlichen Dienst „besonders Verpflichtete“, wie zum Beispiel für beamtete Professoren. Ein beamteter Forscher, der im Ausland an der Herstellung von menschlichen Embryonen zu Forschungszwecken oder an der Gewinnung von hES-Zellen aus Embryonen mitwirkt, kann sich in Deutschland strafbar machen. Selbst Unterstützung dieser Taten durch Geldmittel oder einen persönlichen Rat kann in Deutschland strafbar sein. Ebenso kann auch die Zusage eines deutschen Industrieunternehmens, im Ausland gewonnene Ergebnisse mit neuen (nach dem Stichtag 01.05. 2007 etablierten) hES-Linien zu nutzen, eine „strafbare Beihilfe“ sein. Dasselbe gilt für Stammzellforschung von ausländischen Tochtergesellschaften deutscher Unternehmen: Wird die Gewinnung neuer hES-Zellen von Deutschland aus veranlasst, kann dies „Beihilfe“ oder „Anstiftung“ zu einer Straftat sein. Ein deutscher Forscher, der sich nicht an der Schaffung von Forschungsembryonen oder an der Gewinnung von hES-Zellen aus Embryonen beteiligt und diese Handlungen nicht anregt, vermeidet diese Strafbarkeitsrisiken nach dem ESchG.

Im Hinblick auf erhebliche Verunsicherungen, die im Zusammenhang mit der zusätzlichen Strafandrohung in § 13 StZG bei ausländischen Arbeiten deutscher Forscherinnen und Forscher auch an bereits existenten hES-Zell-Linien entstanden waren, stellt das Änderungsgesetz zum StZG vom 14. 08. 2008¹⁹ nunmehr klar, dass das StZG nur für den Umgang mit in Deutschland befindlichen hES-Zellen gilt (§ 2 StZG: „Dieses Gesetz gilt für die Einfuhr von embryonalen Stammzellen und für die Verwendung von Stammzellen, die sich im Inland befinden“). Die entsprechende Klarstellung in der Strafbarkeitsregelung des § 13 StZG lautet: „Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer ohne Genehmigung nach § 6 Abs. 1

- ▶ Embryonale Stammzellen einführt oder
- ▶ Embryonale Stammzellen, die sich im Inland befinden, verwendet“.

Der gesetzliche Genehmigungsvorbehalt und die Genehmigungsvoraussetzungen des deutschen Stammzellgesetzes (einschließlich der Vorgabe, dass hES-Zellen vor dem geänderten Stichtag 01.05. 2007 gewonnen sein müssen) gelten damit nur für den Import von hES-Zellen nach

¹⁹ Bundesgesetzblatt 2008, Teil I, Nr. 37 vom 20.08. 2008.

Deutschland und die Verwendung von im Inland befindlichen hES-Zellen. Der Gesetzgeber hat damit der Bitte um Klärung des Strafbarkeitsrahmens entsprochen und durch die bessere Sichtbarkeit der Grenze zwischen erlaubtem und verbotenen Handeln den Forschern durch diese rechtliche Klärung die eigenverantwortliche legale Ausschöpfung des zulässigen Forschungsrahmens ermöglicht. Hierdurch, im Zusammenwirken mit der Klarstellung des Geltungsanspruchs des StZG auf Import und Inlandsforschung, sind der Raum für ausländische Forschungsk Kooperationen geöffnet, die zu beachtenden Grenzen klarer und die vom Forscher in diesem Rahmen eigenständig zu treffenden Kooperationsentscheidungen erleichtert worden.

Die Nutzung von im Ausland, zum Beispiel im Rahmen einer internationalen Kooperation, gewonnenen Forschungsdaten anderer durch deutsche Forscher ist selbst nicht strafbar. Die Arbeit mit vorhandenen, auch nach dem 01. 01. 2002 beziehungsweise nach dem 01. 05. 2007 gewonnenen hES-Zellen im Ausland, ist straffrei.

Für Mitarbeiter von Industrieunternehmen gilt Entsprechendes: Strafbarkeit der Herstellung von neuen hES-Zellen im Ausland; Strafbarkeit der Beihilfe für die Gewinnung von hES-Zellen durch Finanzmittel, aber strafloser Umgang im Ausland mit im Ausland vorhandenen hES-Zellen, unabhängig vom „Stichtag“. Arbeiten mit vorhandenen Stammzellen in ausländischen Tochterunternehmen sind unabhängig von der Stichtagsregelung straffrei.

Man muss allerdings hinzufügen, dass die hier angesprochenen Strafnormen (im ESchG und in § 13 StZG) neu sind und Interpretationen ermöglichen. Wie so oft im Rechtswesen werden diese Interpretationen häufig erst im Rechtsstreit von Gerichten gegeben. Relevante Urteile gibt es jedoch noch nicht. Eine gewisse Verunsicherung der deutschen Stammzellforscher scheint jedoch noch anzuhalten. Sie wurde allerdings durch die Klarstellungen in der Novellierung des Stammzellgesetzes deutlich verringert.

Über diese rein rechtlichen Gesichtspunkte hinaus sollte sich allerdings jeder im ausländischen Forschungsraum tätige Wissenschaftler aus Deutschland vergewissern, dass die Gesetze und ethischen Regeln des jeweiligen Landes beachtet werden, selbstverständlich auch die ethischen Vorgaben der europäischen Forschungsförderung. Er sollte sich darüber hinaus gegebenenfalls selbst fragen, ob die Beachtung von Anforderungen, wie sie für die inländische Genehmigung unerlässlich wären, nicht auch aus ethischen Gründen eingehalten werden sollten. Der Stammzellforscher sollte sich darüber hinaus bewusst sein, dass das StZG den Import von hES-Zellen für bestimmte beim RKI zu beantragende Forschungsarbeiten (und nicht allein für

eine wissenschaftliche Fragestellung) regelt. Jede Stammzellwissenschaftlerin und jeder Stammzellwissenschaftler sollte sich mit diesen spezifisch im deutschen StZG geregelten Problemfeldern befassen, um über die strafrechtlichen Überlegungen hinaus ethische Konflikte und Probleme in der öffentlichen Darstellung zu vermeiden.

2.2 Problemfelder und Indikatoren im Bereich pluripotenter humaner Stammzellen

2.2.1 Darstellung der Problemfelder

Der Beschluss des Deutschen Bundestages im April 2008, die bis dato gültige Stichtagsregelung für den Import von hES-Zell-Linien nach Deutschland auf den 01. 05. 2007 zu verlegen, wurde – wie bereits die Beschlussfassung zum deutschen Stammzellgesetz (StZG) sechs Jahre zuvor – von einer kontrovers geführten öffentlichen Debatte begleitet. Hierbei wurde abermals sichtbar, wie unmittelbar ethische und rechtliche, aber auch ökonomische und soziale Fragen mit den Themen Stammzellforschung und Zelltherapie verknüpft sind. Die Diskussion demonstrierte zugleich, wie naturwissenschaftliche Forschungsergebnisse ethische Dispute beeinflussen, beziehungsweise wie ethische Fragestellungen Einfluss auf die öffentliche Debatte nehmen und darüber hinaus die naturwissenschaftliche Forschung selbst beeinflussen.

Grundsätzlich verfolgt die Stammzellforschung wie jede andere Disziplin medizinischer Grundlagenforschung das Ziel, die Gesundheit von Menschen und deren Lebensqualität zu verbessern. In der öffentlichen Wahrnehmung wird Stammzellforschung jedoch häufig in ganz anderen Kontexten wahrgenommen, die sich unter Umständen nicht am naturwissenschaftlichen Sachstand orientieren, sondern die andere, nicht-naturwissenschaftliche Aspekte in den Vordergrund stellen.

So wird die Stammzellforschung zum Beispiel aus ökonomischer Perspektive als eine Schlüsseltechnologie definiert, die einem rohstoffarmen Land wie Deutschland Wirtschaftswachstum und Arbeitsplätze vorhersagt. In dieser Weise stehen die verschiedenen Wissenschaftsstandorte in einem globalen Wettbewerb um die effizientesten Wissenschaftsstandorte, in dessen Folge ein größeres finanzielles Engagement staatlicher und privater Institutionen gefordert wird.

Neben dem skizzierten ökonomischen Paradigma lassen sich im gesellschaftlichen Diskurs weitere Problemfelder identifizieren, die gleichermaßen nicht den Schwerpunkt auf die wissenschaftlich-technische Entwicklung legen. Im Mittelpunkt der Bundestagsdebatte standen beispielsweise die speziellen ethischen Aspekte, die mit der Gewinnung von humanen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) aus menschlichen Embryonen verbunden sind. Ein anderes Beispiel sind die Diskussionen um die Kostenentwicklung im Gesundheitssystem oder der Umgang mit der eigenen Gesundheit (Prävention vs. Nachsorge); dabei handelt es sich zwar um Themen genereller Natur, allerdings können hier zukünftig Zelltherapien sehr wohl eine Rolle spielen und entsprechend können sie in diesen Kontexten exemplarisch thematisiert werden.

Beide Beispiele zeigen, wie sehr es vom Betrachtungsblickwinkel abhängt, ob und in welcher Weise bei der Beurteilung der Stammzellforschung naturwissenschaftliche, ethische, soziale, ökonomische oder rechtliche Aspekte im Vordergrund stehen. Und nicht selten divergieren bei komplexen Themen und Technologien die Problemwahrnehmung und -beschreibung von Laien und Fachleuten (Marris et al., 2001).

Um das Themengebiet der Stammzellforschung und ihrer zelltherapeutischen Anwendungen differenziert und möglichst vollständig zu erfassen, wurden so genannte „Problemfelder“ definiert, die mit dem Themengebiet direkt oder indirekt assoziiert sind. Ausgangsbasis für die Definition der „Problemfelder“ bildete einerseits die öffentliche Diskussion. Zum anderen wurden drei Fragestellungen zu Grunde gelegt: *1. Wo liegen Potenziale und Grenzen der Stammzellforschung, was kann Zelltherapie in der medizinischen Praxis derzeit leisten? 2. Welche ethischen und rechtlichen Probleme sind im Kontext der Stammzellforschung zu lösen und wie ist dabei Deutschland als internationaler Forschungs- und Wissenschaftsstandort positioniert? 3. Wie bestimmt die gesellschaftliche Diskussion zur Stammzellforschung wissenschaftspolitische Entscheidungen, welche ethischen Konfliktfelder wirken auf die öffentliche Diskussion?*

Die definierten „Problemfelder“ repräsentieren Teilaspekte des Themengebietes und dienen als Ausgangspunkt für die Ermittlung von Indikatoren, die diese wiederum zu beschreiben helfen. Ferner ermöglichen sie, die Bedeutung der jeweiligen Indikatoren für das Gesamtbild zu klären. Hierzu wurden die „Problemfelder“ in Bezug zu vier Leitdimensionen angeordnet, um einen Orientierungsrahmen zu geben. Diese vier Leitdimensionen „Ökonomie“, „Soziales“, „Wissenschaft“ und „Ethik“ bilden ein Koordinatensystem, in welches die einzelnen „Problemfelder“ integriert wurden.

Da sich die Stammzellforschung derzeit noch vorwiegend im Stadium der Grundlagenforschung befindet, bildet der Bereich „*Wissenschaft*“ eine zentrale Leitdimension. Entsprechend stehen viele „Problemfelder“ und die damit verknüpften Indikatoren hierzu in Bezug. „*Ethik*“ wurde als Leitdimension gewählt, da einige grundlegende Konflikte im Bereich der Stammzellforschung auf gegensätzlichen ethischen Grundsatzpositionen beruhen. Die Leitdimensionen „*Soziales*“ und „*Ökonomie*“ sind zwar für die Stammzellforschung weniger spezifisch, aber durch sie werden weitere „Problemfelder“ definiert, die mittelbar assoziiert sind. Alle definierten „Problemfelder“ besitzen zudem Bezüge zu Politik und Recht, die einen Rahmen zur Erreichung sozialer, ethischer, ökonomischer oder wissenschaftlicher Ziele vorgeben. Speziell für die Stammzellforschung besteht ein zentrales Konfliktfeld, welches durch rechtliche Vorgaben seitens der Politik zu regeln ist, zwischen den Leitdimensionen „*Wissenschaft*“ und „*Ethik*“. Entsprechend wurde „*Rechtsrahmen*“ als „Problemfeld“ im Spannungsfeld dieser beider Leitdimensionen positioniert. Generell trifft die Positionierung einzelner „Problemfelder“ innerhalb des Koordinatensystems der Leitdimensionen (Abbildung 1) keine Aussage darüber, wie sehr damit die gemeinten Teilaspekte derzeit öffentlich thematisiert werden.

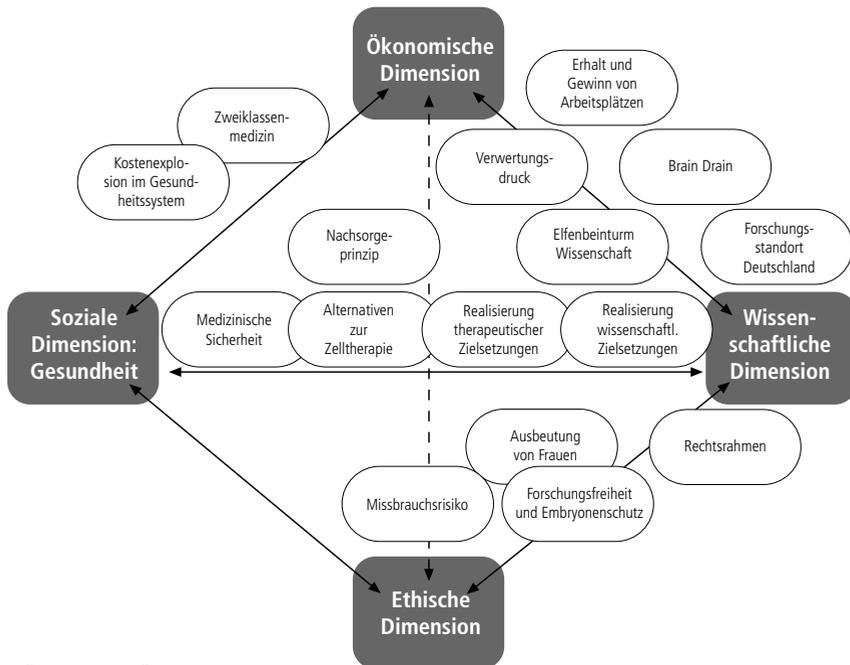
Neben den inhaltlichen Leitdimensionen waren zwei formale Bezugspunkte festzulegen: Zeitlich beziehen die Indikatoren Daten seit 1998 ein; der Fokus liegt gleichzeitig auf einer Momentaufnahme des Ist-Zustandes, das heißt auf dem Jahr 2008. Wie bei der gesamten Berichtsarbeit des Gentechnologieberichts liegt der räumliche Fokus auf Deutschland. Allerdings besitzen in einigen Fällen die Indikatoren aufgrund der weltweiten Vernetzung der Wissenschaft keine Aussagekraft für ein Land alleine, in anderen Fällen ergibt sich die zentrale Aussage erst im Vergleich mit anderen Ländern.

Indikatoren sind generell aufgrund ihrer Monitoringfunktion ein geeignetes Werkzeug, um zur Aufschlüsselung komplexer Sachverhalte beizutragen und für schwelende Konfliktlagen eine möglichst sachlich fundierte Entscheidungsgrundlage zu erlangen. Allerdings sind nicht immer Indikatoren zu finden, die ein messbares und repräsentatives Abbild eines „Problemfeldes“ erlauben. In diesen Fällen verhindert das Koordinatensystem der Leitdimensionen, dass Teilaspekte aus dem Auge verloren gehen, weil keine geeigneten Indikatoren zur Verfügung stehen. Sofern keine passenden Indikatoren identifizierbar sind, muss auf quantitative Beschreibungen zurück gegriffen werden: Verschiedene rechtliche und ethische Fragestellungen

sind im Supplement zur Stammzellforschung und Zelltherapie der Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht (Wobus et al., 2006) detailliert dargelegt.

Zudem muss darauf verwiesen werden, dass sich die vorliegende Studie nur auf humane pluripotente Stammzellen konzentriert, und adulte Stammzellen und deren medizinischen Einsatz nicht berücksichtigt. Aufgrund der aktuellen wissenschaftlichen Entwicklung auf dem Gebiet der embryonalen Stammzellforschung, zur Gewinnung alternativer pluripotenter Zellsysteme (ohne die Nutzung von Embryonen), insbesondere mit Hilfe der induzierten Pluripotenz, lassen sich an diesem Beispiel die oben genannten Aspekte und Entwicklungstendenzen nach unserer Auffassung besonders gut studieren.

Abbildung 1: Übersicht der Problemfelder im Spannungsfeld der Leitdimensionen



Quelle: eigene Darstellung.

Tabelle 1: Problemfelder der Stammzellforschung in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

| Problemfelder (PF) | Kurzbeschreibung | Indikatoren (Nicht für alle Problemfelder lassen sich Indikatoren finden, die es ermöglichen, das definierte Problemfeld quantitativ zu erfassen. Falls ein Ausmessen eines der Problemfelder mittels Indikatoren nicht möglich ist oder nicht zu erfordernde Präzisierung erbringt, muss auf qualitative Beschreibungen zurück gegriffen werden.) |
|--|--|---|
| Wissenschaftliche Dimension <-> Soziale Dimension | | |
| Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen | <p>Das PF ist eng mit der Leitdimension „Wissenschaft“ verbunden. Im Fokus stehen Forschungen, die die Grundlage für spätere medizinische Anwendungen schaffen. Problem ist die Nichtvorhersagbarkeit des Forschungserfolges; Maßstab ist das Erreichen gesetzter wissenschaftlicher Ziele.</p> <p>Mögliche Indikatoren messen den „Stand der Wissenschaft“.</p> | <p>Anzahl der Publikationen und Institutionen auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung im internationalen Vergleich (SF-01)</p> <p>Anzahl der hES-Linien weltweit (SF-03)</p> <p>Anzahl der hES-Zell-Linien in internationalen und nationalen Registern (SF-04)</p> <p>Anzahl der hES-Linien in Zell-Banken (SF-05)</p> <p>Anzahl der in Deutschland bewilligten Anträge auf Import und/oder Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen (SF-06)</p> <p>Alternative Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien (SF-08)</p> <p>Pluripotente humane Zell-Linien, die nach alternativen Verfahren etabliert wurden (SF-09)</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | | <p>Anzahl der für die Gewinnung von hES-Zell-Linien verbrauchten Embryonen (SF-10)</p> <p>Publikationen zum Einsatz von hES-Zellen in der Pharmakologie und Toxikologie (SF-12)</p> <p>Anzahl der klinischen Studien, Phase I, II, III für spezifische Krankheiten, z. B. Diabetes, Herzinfarkt, Parkinson</p> <p>Anzahl der Krankheiten/ Krankheitsbilder, die mit Zelltherapie behandelt werden können</p> |
| <p>Realisierung therapeutischer Zielsetzungen</p> | <p>Das PF ist auf die medizinische Anwendung ausgerichtet, die eine Verbesserung bzw. Steigerung der Lebensqualität oder der Lebenserwartung zum Ziel haben; es besteht eine Beziehung zum PF „Verwertungsdruck“.</p> <p>Probleme ergeben sich dann, wenn nicht alle Zielsetzungen umsetzbar sind oder dies sich als schwieriger oder zeitraubender herausstellen.</p> | <p>Studien zur Untersuchung klinisch relevanter Fragestellungen im Tiermodell unter Nutzung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen (SF-11)</p> <p>Krankheitsspezifische hES-Zell-Linien (SF-13)</p> <p>Krankheitsspezifische iPS-Zell-Linien (SF-14)</p> <p>Anzahl der zugelassenen Zelltherapien bzw. der entsprechenden Zellprodukte für best. Krankheiten im Vergleich zu anderen Krankheiten (für die allgemeine klinische Anwendung)</p> <p>Kriterien des Therapieerfolgs bezogen auf Krankheiten: Identifikation und Integration des Zelltransplantats im Patienten; Dauer der physiologischen Wirksamkeit; Überlebensrate und -dauer; Dauer der Behandlung; Grad und Dauer der Lebensqualitätsverbesserung; Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen; Anzahl bestehender Krankheitsfälle; weniger Nebenwirkungen; weniger Komplikationen; für Patienten weniger belastend; kostengünstiger; Behandlung nachhaltiger</p> |

| | | |
|--|--|---|
| Alternativen zur Zelltherapie | Das PF thematisiert den Vergleich der Zelltherapie mit anderen (bestehenden und in Entwicklung befindlichen) Therapieansätzen hinsichtlich Qualität (Dauer, Nachhaltigkeit, Risiken etc.), Wirtschaftlichkeit (Kosten, Durchführbarkeit), aber auch bezüglich ethischer Probleme zum Finden der bestmöglichen Therapieform für den Patienten. | <p>Kosten von Zelltherapien im Verhältnis zu vergleichbaren Behandlungen</p> <p>Akzeptanz von Zelltherapien (Patienten, Gesellschaft, Krankenkassen)</p> <p>Anzahl der jährlich mit Zelltherapie behandelten Patienten (aufgeschlüsselt nach Krankheiten)</p> <p>Anzahl der jährlich mit Zelltherapie behandelten Patienten im Verhältnis zur Anzahl der mit sonstigen Therapien behandelten Patienten (aufgeschlüsselt nach Krankheiten)</p> |
| Medizinische Sicherheit | Das PF umfasst den Themenkomplex der Standardisierung, Einhaltung von Richtlinien und der Gewährleistung der Qualität therapeutischer Anwendungen. | Anzahl der Richtlinien und Empfehlungen zur Gewährleistung der Qualität von Zelltherapien |
| Wissenschaftliche Dimension <-> Ökonomische Dimension | | |
| Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland | Das PF reflektiert die Problematik, die mit einer Abkopplung Deutschlands (z. B. aufgrund politisch-rechtlicher Rahmenbedingungen) von der internationalen Forschung im Stammzellbereich verbunden wäre. Einflussfaktoren sind z. B. Forschungsstrukturen an Universitäten, anderen öffentlich geförderten Einrichtungen sowie die Situation in der Industrie. | <p>Anzahl der Publikationen und Institutionen auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung im internationalen Vergleich (SF-01)</p> <p>Anzahl der Stammzellnetzwerke (SF-02)</p> <p>Anzahl der hES-Zell-Linien weltweit (SF-03)</p> <p>Anzahl der hES-Zell-Linien in internationalen und nationalen Registern (SF-04)</p> <p>Anzahl der hES-Zell-Linien in Zell-Banken (SF-05)</p> <p>Anzahl der in Deutschland bewilligten Anträge auf Import und/oder Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen (SF-06)</p> |

| | | |
|--------------------------------------|--|--|
| | | <p>Anzahl und Herkunft der für die Einfuhr nach und Verwendung in Deutschland genehmigten hES-Zell-Linien (SF-07)</p> <p>Anzahl der eingereichten Patentanträge/Jahr: adulte menschliche Stammzellen; embryonale menschliche Stammzellen; tierische (xenogene) Zellen; Gentherapie; Tissue Engineering; Produkte zur Zelltherapie; Transplantationsmedizin (klinische Studien)</p> <p>Anzahl der erteilten Patente/Jahr (s. o.)</p> <p>Öffentliche Ausgaben für Forschung und Entwicklung für den Bereich Zelltherapie in Deutschland im Verhältnis zu Vergleichsländern</p> |
| Erhalt und Gewinn von Arbeitsplätzen | Das PF steht für die kommerzielle Umsetzung des wirtschaftlichen Potenzials zelltherapeutischer Anwendungen. Sofern wissenschaftliche Forschungsergebnisse nicht oder verspätet kommerziell genutzt werden, würde ökonomisches Entwicklungspotenzial verspielt. Wirtschaftliches Potenzial der Stammzellforschung ist derzeit noch unklar. | <p>Anzahl der Beschäftigten im Bereich klinischer Anwendungen der Stammzellforschung und Zelltherapie (Angestellte in Unternehmen und Einrichtungen, die an der Bereitstellung von Produkten und Dienstleistungen für Zelltherapien beteiligt sind.)</p> <p>Beschäftigte auf dem Gebiet der Forschung und Entwicklung von Zelltherapien und Tissue Engineering im internationalen Vergleich</p> |
| Brain Drain | Das PF thematisiert, dass hochqualifizierte Wissenschaftler aus politischen, wirtschaftlichen oder rechtlichen Gründen (Stammzellgesetz, Embryonenschutzgesetz) das Land verlassen; damit würde im globalen Standortwettbewerb und Forschungswettlauf wichtiges Know-how verloren gehen und ökonomisches Potenzial verspielt. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |

| | | |
|--|--|---|
| Verwertungsdruck | Das PF betrachtet die Kommerzialisierung wissenschaftlicher Ergebnisse sowie den Erfolgsdruck zur Verwertung von Forschungsergebnissen. Hoher Verwertungsdruck könnte z. B. zu einem zu frühen Einstieg in die klinische Forschung oder Therapie führen, auf der anderen Seite würden hoch gesteckte Erwartungen und Versprechungen nicht eingehalten werden. Wissenschaft wird zunehmend anwendungsorientierter. Dadurch sind ihre Auswirkungen auf die Gesellschaft besonders weit reichend. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| Elfenbeinturm Wissenschaft | Das PF reflektiert, dass möglicherweise Forschungsergebnisse nicht oder zu spät kommerzialisiert werden. Ohne die Anwendung von Forschungsergebnissen würde das ökonomische Potenzial der Forschung verspielt. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| Soziale Dimension <-> Ökonomische Dimension | | |
| Kostenentwicklungen im Gesundheitssystem | Das PF thematisiert die Mehrkosten, die im Gesundheitssystem möglicherweise durch neue Therapien entstehen können. Dabei beeinflusst u. a. die demografische Entwicklung die Krankheitskosten. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| Zweiklassenmedizin | Das PF steht für eine Entwicklung, bei der Therapien als Teil einer kostenintensiven „Spitzenmedizin“ nur einer Minderheit zur Verfügung stehen. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| Nachsorgeprinzip | Das PF thematisiert, dass unter u. U. aufwendige therapeutische Verfahren gegenüber prophylaktischen Strategien bevorzugt werden. Die Folge wären möglicherweise höhere Gesundheitskosten für den Einzelnen wie für die Gesellschaft. Das PF berührt auch den Konflikt der „Apparatemedizin“ gegenüber „ganzheitlicher“ Medizin, bei dem grundsätzlich unterschiedliche Werturteile gegenüber stehen (z. B. Selbstverantwortung gegenüber gesellschaftlicher Verantwortung). | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |

| Wissenschaftliche Dimension <> Ethische Dimension | | |
|---|--|---|
| Forschungsfreiheit und Embryonenschutz | Das PF behandelt einen zentralen Konflikt der Stammzellforschung. So sind für die Herstellung von humanen ES-Zell-Linien menschliche Embryonen aus in-vitro-Fertilisierungen notwendig. Dafür wird ein früher menschlicher Embryo „verbraucht“. Dieser Embryo ist allein und ohne Implantation in den Uterus nicht lebensfähig, und stellt nach Ansicht vieler Naturwissenschaftler kein dem Menschen gleichwertiges Lebewesen dar, sondern darf für hochrangige Forschungsziele eingesetzt werden. Dagegen steht der Standpunkt des absoluten Lebensschutzes, der jeder Form des menschlichen Lebens (auch einem ganz frühen unspzialisierten Zellhaufen) die gleiche Schutzwürdigkeit zuweist, wie einem geborenen Menschen. Beide Standpunkte („Unantastbarkeit der Schöpfung“: Menschliches Lebens darf nicht zu Forschungszwecken erschaffen und zerstört werden versus „Abgestufte Schutzwürdigkeit“: Einem Zellhaufen gebührt nicht der gleiche Schutz wie einem geborenen Menschen) stehen sich diametral gegenüber. | Alternativen Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien (SF-08) Pluripotente humane Zell-Linien, die nach alternativen Verfahren etabliert wurden (SF-09) Anzahl der für die Gewinnung von hES-Zell-Linien verbrauchten Embryonen (SF-10) |
| Ausbeutung von Frauen | Das PF betrachtet einen kritischen Aspekt der Stammzellforschung, der mit der Gewinnung von Zellmaterial, insbesondere von Eizellen (im Zusammenhang mit dem so genannten therapeutischen Klonen) zusammenhängt. Die Gewinnung von Eizellen erfordert eine Hormonbehandlung, die u. U. Frauen aus Entwicklungsländern gegen finanzielle Leistungen eher in Kauf nehmen als Frauen aus Industrienationen (da u. U. gesundheitliche Schäden für die Frau entstehen können). | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| Rechtsrahmen | Das PF definiert die rechtlichen Rahmenbedingungen, in denen Forschung stattfindet und damit die Wirkung, die Gesetze auf Wissenschaft und Gesellschaft haben. Konflikte existieren zwischen dem Schutz des ethischen und würdevollen Umgangs mit frühem menschlichen Leben einerseits und eventueller Eingrenzung der wissenschaftlichen Forschung und Entwicklung andererseits. Der Rechtsrahmen versucht einen Ausgleich konfligierender Grundüberzeugungen und dient als Steuerungsinstrument. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| Missbrauchsrisiko | Das PF thematisiert eine fragwürdige und umstrittene Anwendung von Forschungsergebnissen, die nicht im Sinne der wissenschaftlichen Aufgabenstellung liegen, bzw. bei denen ethische Grenzen überschritten werden. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |

2.2.2 Daten zu ausgewählten Indikatoren

Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland

- ▶ Anzahl der Publikationen und Institutionen auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung im internationalen Vergleich (SF-01)
- ▶ Anzahl der Stammzellnetzwerke (SF-02)
- ▶ Anzahl der hES-Linien weltweit (SF-03)
- ▶ Anzahl der hES-Zell-Linien in internationalen und nationalen Registern (SF-04)
- ▶ Anzahl der hES-Linien in Zell-Banken (SF-05)
- ▶ Anzahl der in Deutschland bewilligten Anträge auf Import und/oder Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen (SF-06)
- ▶ Anzahl und Herkunft der für die Einfuhr nach und Verwendung in Deutschland genehmigten hES-Zell-Linien (SF-07)

Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

- ▶ Anzahl der Publikationen und Institutionen auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung im internationalen Vergleich (SF-01)
- ▶ Anzahl der hES-Linien weltweit (SF-03)
- ▶ Anzahl der hES-Zell-Linien in internationalen und nationalen Registern (SF-04)
- ▶ Anzahl der hES-Linien in Zell-Banken (SF-05)
- ▶ Anzahl der in Deutschland bewilligten Anträge auf Import und/oder Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen (SF-06)
- ▶ Alternativen Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien (SF-08)
- ▶ Pluripotente humanen Zell-Linien, die nach alternativen Verfahren etabliert wurden (SF-09)
- ▶ Anzahl der für die Gewinnung von hES-Zell-Linien verbrauchten Embryonen (SF-10)
- ▶ Publikationen zum Einsatz von hES-Zellen in der Pharmakologie und Toxikologie (SF-12)

Realisierung therapeutischer Zielsetzungen

- ▶ Studien zur Untersuchung klinisch relevanter Fragestellungen im Tiermodell unter Nutzung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen (SF-11)

- ▶ Krankheitsspezifische hES-Zell-Linien (SF-13)
- ▶ Krankheitsspezifische iPS-Zell-Linien (SF-14)

Forschungsfreiheit und Embryonenschutz

- ▶ Alternativen Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien (SF-08)
- ▶ Pluripotente humanen Zell-Linien, die nach alternativen Verfahren etabliert wurden (SF-09)
- ▶ Anzahl der für die Gewinnung von hES-Zell-Linien verbrauchten Embryonen (SF-10)

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | SF-01 |
| Problemfelder | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Anzahl der Publikationen und Institutionen auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung im internationalen Vergleich |
| Datenquelle | Literatur-Datenbank (PubMed) |
| | Zugriff: September 2008, Stand: September 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Literaturrecherche erfolgte unter Nutzung der Methodik, die in Guhr et al., Stem Cells 24: 2187-2191 (2006) beschrieben wurde. |
| Gliederung der Darstellung | a) Land b) Anzahl der Publikationen c) Anzahl der involvierten Institutionen |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | <p>Die Forschung an hES-Zellen ist ein sich rasch entwickelndes Wissenschaftsgebiet, in das fortlaufend neue Forschungsgruppen eintreten. Es existiert keine exakte Übersicht darüber, wie viele Gruppen oder Institutionen weltweit derzeit in dieser Forschung tätig sind. hES-Zell-Forschung wird hauptsächlich in Ländern durchgeführt, in denen keine zentrale Registrierung dieser Forschung erfolgt, wie sie in Deutschland gesetzlich vorgeschrieben ist. Verlässliche Angaben darüber, wie viele Gruppen mit hES-Zellen arbeiten, könnten folglich nur für jene Länder erhoben werden, in denen zusammenfassende Angaben zur hES-Zell-Forschung verfügbar sind, beispielsweise Deutschland oder Frankreich. Diese Länder spielen hinsichtlich des Umfangs der hES-Zell-Forschung international jedoch nur eine geringe Rolle.</p> <p>Unter der Annahme, dass wissenschaftliche Forschungsergebnisse im Allgemeinen publiziert werden, lassen sich Forschungsaktivitäten mit hES-Zellen jedoch unter Auswertung der internationalen Originalliteratur erfassen.</p> <p>Der Indikator bemisst exemplarisch den Kenntnisstand auf dem Gebiet der Stammzellforschung, indem er hierfür die Zahl der publizierten Forschungsarbeiten, die unter Verwendung von hES-Zellen durchgeführt wurden, sowie die Zahl der mit dieser Forschung befassten Institutionen als Maß nimmt. Beim Indikator sind drei Besonderheiten zu beachten: Erstens konnte lediglich die Institution des federführenden Autors der jeweiligen Publikation (i. Allg. der Letztautor, „senior author“ oder auch „corresponding author“) berücksichtigt werden. Zweitens kann nicht unterschieden werden zwischen sehr großen Forschungseinrichtungen (beispielsweise der University of Wisconsin-Madison, in der Forscher aus wenigstens neun Departments und drei Universitätsinstituten bereits in mehr als 30 Publikationen federführend Daten zur hES-Zell-Forschung veröffentlicht haben) und Forschungseinrichtungen, an denen nur eine einzige Gruppe hES-Zell-Forschung betreibt (beispielsweise an der Universität Genf, die bis Ende 2007 nur eine entsprechende Publikation vorgelegt hatte). Drittens gibt die Zahl der Publikationen nur die Forschungsaktivitäten von Institutionen in der Vergangenheit, nicht jedoch den aktuellen Stand der Forschungsaktivitäten wieder. Da zwischen dem Beginn der Durchführung von Forschungsarbeiten und der Publikation von deren Ergebnissen teils mehrere Jahre vergehen können, dürfte die Zahl der derzeit in der hES-Zell-Forschung tätigen Einrichtungen die Zahl jener, die bereits Forschungsergebnisse publiziert haben, deutlich übersteigen. Dies wird auch für Deutschland sichtbar: Während in Deutschland Ende 2007 bereits 15 Forschungseinrichtungen insgesamt 23 Genehmigungen für Arbeiten mit hES-Zellen hatten, lagen Ende 2007 lediglich von fünf Gruppen Ergebnisse dieser Forschung in publizierter Form vor. In Frankreich waren bis Ende 2007 26 Importgenehmigungen für hES-Zellen erteilt worden, jedoch waren bis zu diesem Zeitpunkt nur drei entsprechende Publikationen aus Frankreich bekannt.</p> |

Tabelle 2: Anzahl der Publikationen und Institutionen auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung im internationalen Vergleich

| Land | Anzahl der Publikationen ¹⁾ | Rang | Anzahl der mit hES-Zell-Forschung befassten Institutionen ¹⁾ | Rang |
|-------------------------|--|------|---|------|
| USA | 266 | 1 | 72 | 1 |
| Großbritannien | 63 | 2 | 22 | 2 |
| Israel | 58 | 3 | 8 | 5 |
| Südkorea | 51 | 4 | 13 | 4 |
| Singapur | 39 | 5 | 6 | 8 |
| Schweden | 33 | 6 | 6 | 8 |
| China (einschl. Taiwan) | 31 | 7 | 18 | 3 |
| Australien | 29 | 8 | 7 | 6 |
| Kanada | 16 | 9 | 6 | 8 |
| Japan | 15 | 10 | 7 | 6 |
| Deutschland | 14 | 11 | 5 | 10 |
| Indien | 7 | 12 | 5 | 10 |
| Iran | 7 | 12 | 1 | 20 |
| Niederlande | 7 | 12 | 1 | 20 |
| Belgien | 6 | 15 | 2 | 17 |
| Finnland | 6 | 15 | 4 | 12 |
| Italien | 5 | 17 | 4 | 12 |
| Dänemark | 4 | 18 | 4 | 12 |
| Spanien | 4 | 18 | 3 | 15 |
| Frankreich | 3 | 20 | 3 | 15 |
| Russland | 2 | 21 | 2 | 17 |
| Schweiz | 2 | 21 | 2 | 17 |
| Türkei | 2 | 21 | 2 | 17 |
| Tschechien | 1 | 24 | 1 | 20 |
| Rumänien | 1 | 24 | 1 | 20 |
| Insgesamt | 672 | | 205 | |

Quellen: 1) siehe Indikatorenblatt SF-01. 2) siehe Indikatorenblatt SF-03.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | SF-02 |
| Problemfeld | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland |
| Name des Indikators | Anzahl der Stammzellnetzwerke |
| Datenquelle | Internet, u. a. International Consortium of Stem Cell Networks. Unter: http://icscn.wordpress.com Zugriff: Oktober 2008, Stand: Oktober 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | keine Angabe |
| Gliederung der Darstellung | a) Land b) Anzahl der Netzwerke c) Gründungsjahr |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Stammzellnetzwerke, in denen Stammzellforschungseinrichtungen zusammengeschlossen sind, existieren auf nationaler und internationaler Ebene. Dabei ist eine Trennung nach Arbeitsgebieten (hES-Zellen, adulte Stammzellen, Nabelschnurblutzellen) im Allgemeinen nicht üblich. Viele dieser Netzwerke schließen sogar angrenzende Arbeitsgebiete wie zum Beispiel die regenerative Medizin ein. Der Indikator gibt einen Überblick über die derzeit aktiven Stammzellnetzwerke, von denen ein Großteil im International Consortium of Stem Cell Networks zusammengeschlossen ist. Netzwerke, die ihren Fokus auf der Biomedizin im Allgemeinen haben und deren Aktivitäten nicht primär auf Aspekte der Stammzellforschung gerichtet sind (z. B. das Netzwerk biomedizinischer Einrichtungen des Ostseeraumes, ScanBalt Bio Region), wurden nicht berücksichtigt. |

Tabelle 3: Nationale und internationale Stammzellnetzwerke

| Land | Name | Gründungs-jahr | Link der Web-Page |
|----------------|---|----------------|--|
| Australien | Australian Stem Cell Centre | | www.stemcellcentre.edu.au |
| Deutschland | Netzwerk für Regenerative Medizin (Cell Net), Berlin | 2003 | www.cellnet.org |
| | Regenerative Medicine Initiative Germany (RMIG) | 2007 | www.rmig.org |
| | Stammzellnetzwerk Nordrhein-Westfalen | 2002 | www.stemcells.nrw.de |
| Großbritannien | East of England Stem Cell Network | 2004 | www.eescn.org.uk |
| | London Regenerative Medicine Network (LRMN) | k. A. | www.lrmn.com |
| | National Stem Cell Network | 2005 | www.uknscn.co.uk |
| | Northeast England Stem Cell Institute (NESCI) | | www.nesci.ac.uk |
| | Scottish Stem Cell Network (SSCN) | 2003 | www.sscn.co.uk |
| Indien | Stem Cell Research Forum of India | 2006 | www.scrfi.org |
| Israel | Bereshith-Israël Stem Cell Consortium | | derzeit im Aufbau |
| Japan | RIKEN Center for Developmental Biology, Japan | k. A. | www.cdb.riken.go.jp |
| Kanada | Stem Cell Network (Canada) | 2001 | www.stemcellnetwork.ca |
| Norwegen | Norwegian Centre for Stem Cell Research | k. A. | www.stemcell.no |
| Schweiz | Swiss Stem Cell Network | k. A. | www.unige.ch/sciences/biologie/biani/sscn |
| Spanien | Spanish Stem Cell Network | k. A. | www.cipf.es/LineasInvestigacion/?lang=en&op=3-6 |
| USA | California Institute for Regenerative Medicine (CIRM) | 2005 | www.cirm.ca.gov |
| | Interstate Alliance on Stem Cell Research (IASCR) | | www.iascr.org |
| | New York Stem Cell Foundation | 2005 | www.nyscf.org |
| International | International Consortium of Stem Cell Networks | 2005 | http://icscn.wordpress.com |
| | International Society of Stem Cell Research (ISSCR) | 2003 | www.isscr.org |
| | International Stem Cell Forum | 2003 | www.stemcellforum.org |
| | Stem Cell Network Asia Pacific (SNAP) | 2007 | www.asiapacificstemcells.org |

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-02.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | SF-03 |
| Problemfelder | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Anzahl der hES-Zell-Linien weltweit |
| Datenquelle | Internationale Fachliteratur; Internationale Stammzell-Register und Stammzellbanken (siehe Indikatoren SF-04 und SF-05) Zugriff: September 2008, Stand: September 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Anzahl der zum Zeitpunkt der Recherche öffentlich bekannten hES-Zell-Linien sowie die Anzahl der Einrichtungen, an denen diese abgeleitet worden sind. |
| Gliederung der Darstellung | a) Länder b) Linien c) Zentren |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Derzeit liegen Informationen über die Etablierung von weltweit wenigstens 677 originären humanen embryonalen Stammzell-Linien (ES-Zell-Linien) vor. Diese sind an wenigsten 68 Institutionen in 22 Nationen abgeleitet worden. Mindestens 330 dieser Linien (48,7%) sind zumindest partiell hinsichtlich der Modalitäten ihrer Herstellung sowie bestimmter Charakteristika in wissenschaftlichen Publikationen in peer reviewed-Journals beschrieben worden, weitere 34 Linien (5,0%) sind in Arbeiten genutzt worden, die in solchen Journals veröffentlicht wurden. Zusätzlich zu den genannten 677 Linien sind wenigstens 28 stabile klonale Sub-Linien in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben worden. Der Indikator gibt eine Übersicht über die derzeit (September 2008) öffentlich bekannten hES-Zell-Linien sowie über die Zahl der Forschungseinrichtungen, an denen die Linien abgeleitet wurden. Die 186 hES-Zell-Linien, die von StemRide International, Belize, vertrieben werden, wurden am Genetics Research Institute, Chicago, offenbar aus Embryonen aus verschiedenen Staaten etabliert. Sie werden hier den USA zugerechnet. Klonale Derivate bereits bestehender Linien wurden nicht berücksichtigt. |

Tabelle 4: Anzahl der hES-Linien weltweit

| Land | Linien | Institutionen |
|-------------------------|------------|---------------|
| USA | 301 | 13 |
| Schweden | 89 | 3 |
| China (einschl. Taiwan) | 39 | 9 |
| Großbritannien | 38 | 7 |
| Dänemark | 34 | 4 |
| Südkorea | 32 | 4 |
| Belgien | 19 | 2 |
| Australien | 17 | 3 |
| Indien | 15 | 4 |
| Israel | 15 | 3 |
| Singapur | 15 | 2 |
| Finnland | 11 | 2 |
| Türkei | 11 | 1 |
| Russland | 9 | 2 |
| Spanien | 7 | 1 |
| Tschechien | 7 | 1 |
| Iran | 6 | 1 |
| Niederlande | 5 | 2 |
| Japan | 3 | 1 |
| Kanada | 2 | 1 |
| Frankreich | 1 | 1 |
| Schweiz | 1 | 1 |
| Insgesamt | 677 | 68 |

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-03.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | SF-04 |
| Problemfelder | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Anzahl der hES-Zell-Linien in internationalen und nationalen Registern |
| Datenquelle | <p>National Institutes of Health (NIH) der USA. Unter: http://stemcells.nih.gov/research/registry</p> <p>Internationalen Gesellschaft für Stammzellforschung (ISSCR). Unter: www.isscr.org/science/sclines.htm</p> <p>Internationalen Stammzellinitiative (ISCI) des Internationalen Stammzellforums (ISCF). Unter: www.stemcellforum.org/isci_project/the_registry.cfm</p> <p>Europäischen Union (hESCreg). Unter: www.hescreg.eu</p> <p>Stem Cell Community. Unter: www.stemcellcommunity.org</p> <p>University of Massachusetts (UMass) Medical School. Unter: www.umassmed.edu/scri</p> <p>Zugriff: September 2008, Stand: September 2008.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Angaben in den unter Datenquelle genannten hES-Zell-Registern. |
| Gliederung der Darstellung | <p>a) Register</p> <p>b) Land</p> <p>c) Anzahl der originären hES-Zell-Linien</p> <p>d) Anzahl der charakterisierten hES-Zell-Linien</p> <p>e) Anzahl der verfügbaren hES-Zell-Linien</p> |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | <p>Einige Register enthalten Charakterisierungsdaten für einen Teil der in ihnen aufgeführten hES-Zell-Linien und/oder geben Auskunft über die Verfügbarkeit der Linien (z. B. das NIH-Register, das hESCreg sowie das UMass-Register). Das hES-Zell-Register der ISSCR verweist auf die Linien des NIH-Registers, auf einige Publikationen und wenige nicht publizierte Zell-Linien. Es wurde zudem letztmalig im Jahr 2006 aktualisiert. Das Register der ISCI dagegen ist Ergebnis einer Charakterisierung aller in diesem Register aufgeführten hES-Zell-Linien, die im Rahmen der sogenannte ISCI-1-Studie detailliert untersucht worden sind (Adewumi, O. et al. (2007): Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. In: Nat Biotechnol 25: 803–916.).</p> <p>Der Indikator gibt einen Überblick über die Anzahl der in internationalen hES-Zell-Registern derzeit aufgeführten hES-Zell-Linien. Das Register der University of Massachusetts enthält überdies Angaben zu 40 humanen iPS-Zell-Linien. Klonale Derivate bestehender Linien, die zusätzlich zu den entsprechenden Original-Linien in das jeweilige Register aufgenommen wurden, wurden nicht berücksichtigt. Es ist zu beachten, dass dieselbe hES-Zell-Linie in mehreren Registern geführt werden kann.</p> |

Tabelle 5: Anzahl der hES-Zell-Linien in internationalen und nationalen Registern

| Register | Land | Zahl der aufgeführten originären hES-Zell-Linien | davon laut internationaler Literatur charakterisiert bzw. genutzt | verfügbar lt. Angabe im Register |
|------------------------------|----------------|--|---|----------------------------------|
| NIH Stem Cell Registry | USA | 69 | 25 | 21 |
| ISSCR | USA | 104 | 86 | k. A. |
| ISCI | Großbritannien | 58 | 58 | k. A. |
| hESCreg | Deutschland | 254 | 154 | 134 |
| Stem Cell Community Registry | USA | 245 | 157 | k. A. |
| UMass registry | USA | 79 | 66 | k. A. |

k. A. = keine Angaben.

Dieselbe hES-Zell-Linie kann in mehreren Registern geführt werden.

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-04.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | SF-05 |
| Problemfelder | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Anzahl der hES-Linien in Zell-Banken |
| Datenquelle | <p>The National Stem Cell Bank (NSCB) der USA am WiCell Research Institute. Unter: www.nationalstemcellbank.org</p> <p>The UK Stem Cell Bank des Medical Research Council (MRC). Unter: www.ukstemcellbank.org.uk</p> <p>The Singapore Stem Cell Bank (SSCB) des Singapore Stem Cell Consortium (SSCC). Unter: www.sccc.a-star.edu.sg/stemCellBank.php</p> <p>Die hES Cell Bank der Firma Stemride International. Unter: www.stemride.com/Stem_Cell_Bank.htm</p> <p>Zugriff: September 2008, Stand: September 2008.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Auf internationaler Ebene etablierte, private und öffentliche hES-Zell-Banken, die hES-Zell-Linien für die Wissenschaft öffentlich zur Verfügung stellen. |
| Gliederung der Darstellung | <ul style="list-style-type: none"> a) Zell-Banken b) Land c) Anzahl der hES-Zell-Linien d) Anzahl der verfügbaren hES-Zell-Linien e) Preis |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | <p>Die Banken enthalten Linien eines Herstellers (Singapore Stem Cell Bank, Stemride hES Cell Bank) oder mehrerer Hersteller (National Stem Cell Bank, UK Stem Cell Bank). Die Linien in den Banken sind teils nur vom Hersteller selbst charakterisiert worden (National Stem Cell Bank, Singapore Stem Cell Bank), teils vor Einlagerung und Freigabe zur Verteilung zusätzlich auch durch die Bank selbst (UK Stem Cell Bank).</p> <p>Der Indikator gibt eine Übersicht über die hES-Zell-Banken, die für die Öffentlichkeit verfügbar sind. Klonale Derivate bestehender Linien, die von diesen Banken zusätzlich zu den entsprechenden Original-Linien vertrieben werden, wurden nicht berücksichtigt. Im Aufbau befindliche Banken beziehungsweise Banken, die ihre Linien derzeit nicht öffentlich verfügbar machen oder über keine eigenen Linien verfügen (z. B. Koreanische Stammzellbank, Spanische Stammzellbank), wurden nicht berücksichtigt. Firmeninterne Stammzellbanken (z. B. Cellartis AB, Göteborg, Schweden) sind ebenfalls nicht enthalten.</p> |

Tabelle 6: Übersicht über hES-Zell-Linien in internationalen und nationalen Registern

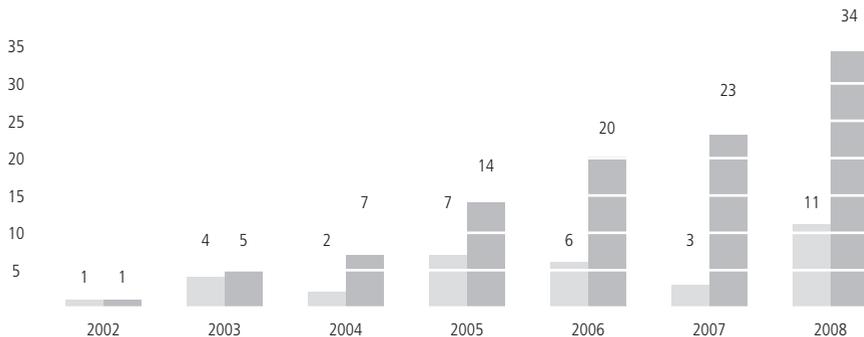
| Stammzellbank | Lokalisation | Zahl der hES-Zell-Linien | davon verfügbar | Preis |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| The National Stem Cell Bank | WiCell Research Institute, USA | 18 | 16 | 500 US\$ + Versandkosten |
| UK Stem Cell Bank | NIBSC, Großbritannien | 66 | 14 | nur Versandkosten |
| Singapore Stem Cell Bank | Singapore | 4 | 0 | 550 US\$ |
| Stemride hESC Bank | Belize | 186 | 186 | k. A. |

k. A. = keine Angabe.

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-05.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | SF-06 |
| Problemfelder | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Anzahl der in Deutschland bewilligten Anträge auf Import und/oder Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen |
| Datenquelle | Register des Robert Koch-Instituts über Genehmigungen nach dem StZG. Unter: www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register__node.html Zugriff: 31. 10. 2008, Stand: 31. 10. 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Zeitraum 2002 bis 31. 10. 2008. |
| Gliederung der Darstellung | a) Jahre b) Einzelanträge |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Durch das Stammzellgesetz wurde bis August 2008 die deutsche Forschung mit hES-Zellen auf solche hES-Zell-Linien beschränkt, die vor dem damals gültigen Stichtag (01.01. 2002) aus „überzähligen“ in-vitro-Fertilisations (IVF)-Embryonen gewonnen wurden. Seit dem 21.08. 2008 gilt als Stichtag der 01.05. 2007. Der Indikator erlaubt nähere Einsicht in den Umfang der Forschung an hES-Zellen in Deutschland. |

Abbildung 2: Anzahl der in Deutschland erteilten Genehmigungen auf Import und/oder Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen



Linke Säule jahresweise; rechte Säule kumulativ; 2008 mit Angaben bis 31. 10. 2008.
Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-06.

Tabelle 7: Genehmigte Forschungsprojekte mit humanen embryonalen Stammzellen in Deutschland

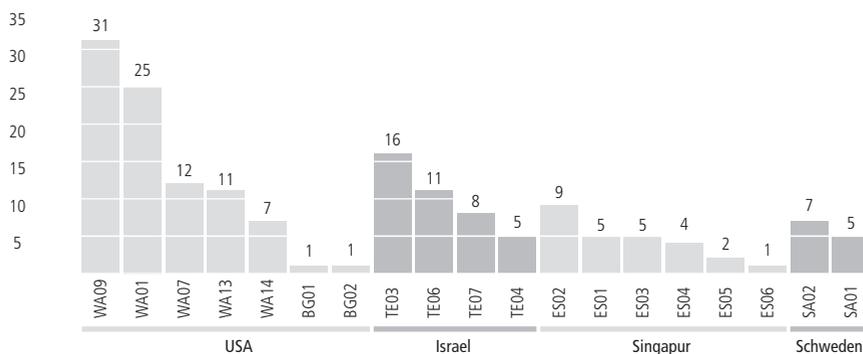
| lfd. Nr. | Datum | Thematik |
|----------|------------|--|
| 1 | 20.12.2002 | Gewinnung und Transplantation neuraler Vorläuferzellen aus humanen embryonalen Stammzellen. |
| 2 | 27.01.2003 | Vergleich humaner und muriner embryonaler Stammzellen bezüglich struktureller und funktioneller Eigenschaften während der Kardiomyogenese. |
| 3 | 12.03.2003 | Gewinnung in-vitro-differenzierter Herzmuskelzellen aus humanen embryonalen Stammzellen zur Transplantation in das infarzierte Myokard. |
| 4 | 09.09.2003 | Entwicklung eines in-vitro-Systems zur Analyse neurotoxischer Effekte mit humanen embryonalen Stammzellen. |
| 5 | 27.10.2003 | Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen zu dopaminergen Neuronen und funktionelle Untersuchungen im Ratten- und Primatenmodell. |
| 6 | 08.10.2004 | Mechanismen der Signalübertragung zur Etablierung des undifferenzierten Zustandes in humanen embryonalen Stammzellen. |
| 7 | 21.10.2004 | Vergleichende Untersuchung des organotypischen Integrationspotenzials von Hepatozyten aus humanen embryonalen und adulten Stammzellen im Mausmodell. |
| 8 | 28.01.2005 | Entwicklung eines 3D-Kultursystems für die Expansion humaner embryonaler Stammzellen und deren Differenzierung in Leberzellen. |
| 9 | 14.02.2005 | Funktionelle Charakterisierung von Pluripotenz-Kontrollgenen und ihre Rolle bei der Ausprägung grundlegender Transkriptionsnetzwerke sowie von Mechanismen der Signalübertragung in Stammzellen. |
| 10 | 10.06.2005 | Gewinnung und Transplantation neuraler Vorläuferzellen aus humanen embryonalen Stammzellen. |
| 11 | 27.06.2005 | Redox-vermittelte Signalwege der vaskulären Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen für ein kardiovaskuläres Tissue Engineering. |
| 12 | 13.09.2005 | Konstruktion von künstlichem Herzgewebe aus humanen embryonalen Stammzellen. |
| 13 | 12.10.2005 | Gewinnung und Transplantation neuraler Vorläuferzellen aus humanen embryonalen Stammzellen. |
| 14 | 06.12.2005 | Charakterisierung immunologischer Eigenschaften muriner und humaner embryonaler Stammzellen und daraus abgeleiteter Herzzellen. |
| 15 | 11.01.2006 | Tumor-induzierte Angiogenese in Tumor-Stammzell-Konfrontationskulturen. |
| 16 | 21.03.2006 | Differenzierung humaner embryonaler Stammzellen zu insulinproduzierenden Zellen mit Charakteristika pankreatischer Beta-Zellen. |
| 17 | 31.05.2006 | Entwicklung und Anwendung gentechnischer Strategien in hES-Zellen. |

| | | |
|----|-------------|---|
| 18 | 27.06. 2006 | Vergleichende Untersuchungen zur Kryokonservierung therapeutisch relevanter humaner Stammzellen. |
| 19 | 25.07. 2006 | Nutzung der Bioimpedanz-Spektroskopie für die Bewertung der Knochenzelldifferenzierung humaner embryonaler Stammzellen. |
| 20 | 06.10. 2006 | Entwicklung von verbesserten Kultivierungsmethoden und neuen Kryokonservierungsprotokollen für humane embryonale Stammzellen. |
| 21 | 12.04. 2007 | Induktion der dopaminergen Differenzierung Reporter-gen-transfizierter humaner embryonaler Stammzellen durch niedermolekulare Substanzen und Untersuchung der zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen. |
| 22 | 01.08. 2007 | Reprogrammierung von somatischen Zellen durch Fusion mit humanen embryonalen Stammzellen. |
| 23 | 28.08. 2007 | Herstellung von humanen Mikrogliazellen aus humanen embryonalen Stammzellen zur Analyse von human-spezifischen Molekülen. |
| 24 | 16.01. 2008 | Entwicklung und Charakterisierung von Modellsystemen für die neurotoxikologische Sicherheitsprüfung von Arzneimitteln und Chemikalien mit in-vitro-Methoden. |
| 25 | 31.01. 2008 | Untersuchungen zu Übergängen humaner embryonaler Stammzellen vom pluripotenten Zustand in definierte Differenzierungsstadien. |
| 26 | 11.03. 2008 | Entwicklung immunomagnetischer Verfahren zur Anreicherung von humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) und deren Derivaten. |
| 27 | 19.03. 2008 | Etablierung eines dreidimensionalen Kultursystems für frühe humane neurale Vorläuferzellen zur Untersuchung von Aspekten der Entwicklung des menschlichen Neuralrohrs. |
| 28 | 03.04. 2008 | Bioengineering von vaskularisiertem Herzmuskelgewebe für die Zelltransplantation unter vergleichender Nutzung embryonaler Stammzellen und induzierter pluripotenter Stammzellen des Menschen. |
| 29 | 11.04. 2008 | Herstellung und Charakterisierung funktionaler neuronaler Netzwerke aus humanen embryonalen Stammzellen. |
| 30 | 23.04. 2008 | Vergleichende Untersuchung von adulten spermatogonialen und embryonalen Stammzellen des Menschen sowie Differenzierung von hES-Zellen zu multipotenten kardialen Vorläuferzellen. |
| 31 | 30.04. 2008 | Untersuchung der Auswirkungen schädigender Einflüsse auf sich differenzierende humane embryonale Stammzellen. Differenzierung von Leberzellen aus humanen embryonalen Stammzellen und deren Charakterisierung. |
| 32 | 08.05. 2008 | Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen zu leberzellähnlichen Zellen und Untersuchung von deren Eignung für die Entwicklung verbesserter in-vitro-Toxizitätstests. |
| 33 | 19.06. 2008 | Herstellung von hES-Zell-Bibliotheken durch konditionelle Genfallen-Mutagenese in humanen embryonalen Stammzellen. |
| 34 | 21.08. 2008 | Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen zu Erythrozyten und Thrombozyten. |

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-06.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | SF-07 |
| Problemfeld | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland |
| Name des Indikators | Anzahl und Herkunft der für die Einfuhr nach und Verwendung in Deutschland genehmigten hES-Zell-Linien |
| Datenquelle | Register des Robert Koch-Instituts über Genehmigungen nach dem StZG. Unter: www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register__node.html |
| | Zugriff: 31. 10. 2008, Stand: 31. 10. 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Zeitraum 2002 bis 31. 10. 2008. |
| Gliederung der Darstellung | a) Herkunftsländer b) Name der hES-Linie c) Anzahl der genehmigten Importe |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig/jährlich |
| Aussagefähigkeit | Bis zum Ende der Recherche sind Genehmigungen für die (teils mehrfache) Einfuhr von 19 der 21 verfügbaren hES-Zell-Linien des NIH-Registers (zuzüglich einiger im Register des RKI explizit erwähnter klonaler Derivate dieser Linien) erteilt worden. Identische Linien, die von zwei Anmeldern beim NIH-Register gemeldet wurden, sind als eine Linie zusammengefasst (WA01/GE01; WA07/GE07; WA09/GE09). Genehmigte Verwendungen klonaler Derivate von hES-Zell-Linien sind mit den Verwendungen der entsprechenden Ausgangslinie zusammengefasst (beispielsweise SA02.5 bei SA02). |

Abbildung 3: Anzahl und Herkunft der zur Einfuhr nach und Verwendung in Deutschland genehmigten hES-Zell-Linien



Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-07.

**Tabelle 8: Häufigkeit der genehmigten hES-Zell-Linien
in deutschen Forschungsprojekten**

| Land | Linie | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 ¹⁾ | Gesamt |
|---|--------------------|------|------|------|------|------|------|--------------------|--------|
| USA | WA01 ²⁾ | | 3 | 2 | 5 | 4 | 2 | 9 | 25 |
| USA | WA07 | 1 | 2 | | 3 | 1 | 1 | 4 | 12 |
| USA | WA09 ²⁾ | 1 | 5 | 1 | 7 | 7 | 2 | 8 | 31 |
| USA | WA13 | 1 | 1 | | 4 | 3 | | 2 | 11 |
| USA | WA14 | 1 | 1 | | 3 | 1 | | 1 | 7 |
| USA | BG01 | | | 1 | | | | | 1 |
| USA | BG02 | | | 1 | | | | | 1 |
| Israel | TE03 ²⁾ | 3 | 3 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 16 |
| Israel | TE04 | 1 | 1 | | 2 | | | 1 | 5 |
| Israel | TE06 ²⁾ | 2 | 2 | | 4 | 2 | | 1 | 11 |
| Israel | TE07 ²⁾ | 2 | 2 | | 4 | | | | 8 |
| Singapur | ES01 | | | | 1 | 2 | 1 | 1 | 5 |
| Singapur | ES02 | | | | 2 | 2 | 1 | 4 | 9 |
| Singapur | ES03 | | | | 1 | | 1 | 3 | 5 |
| Singapur | ES04 | | | | 1 | | 1 | 2 | 4 |
| Singapur | ES05 | | | | | | 1 | 1 | 2 |
| Singapur | ES06 | | | | | | 1 | | 1 |
| Schweden | SA01 | | | | 1 | | 1 | 3 | 5 |
| Schweden | SA02 ²⁾ | | | | 1 | | 2 | 4 | 7 |
| Anzahl der genehmigten Verwendungen von hES-Zell-Linien in Forschungsprojekten | | 12 | 20 | 6 | 45 | 23 | 15 | 45 | 166 |
| Anzahl der zur Einfuhr und/oder Verwendung genehmigten hES-Zell-Linien | | 8 | 9 | 5 | 15 | 9 | 12 | 15 | 19 |

1) bis 31. 10. 2008. 2) einschließlich der im Register des RKI explizit genannten klonalen Derivate.
Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-07.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | SF-08 |
| Problemfelder | Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen + Forschungsfreiheit und Embryonenschutz |
| Name des Indikators | Alternativen Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien |
| Datenquelle | Internationale Fachliteratur Zugriff: Oktober 2008, Stand: Oktober 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Berücksichtigt werden Arbeiten zu bislang erfolgreichen „alternativen“ Verfahren der Gewinnung stabiler humaner Zell-Linien mit zu hES-Zellen vergleichbaren Eigenschaften. Es ist zu beachten, dass Arbeiten, die vorübergehend zur Induktion bestimmter Pluripotenzmarker in somatischen Zellen, nicht jedoch zu stabilen Zell-Linien geführt haben, hier nicht erfasst sind (beispielsweise die Fusion somatischer Zellen mit humanen EC-Zellen). |
| Gliederung der Darstellung | a) Verfahren b) Land c) Jahr |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator bemisst den wissenschaftlich-technischen Entwicklungsstand, der es ermöglicht, Stammzell-Linien mit zu hES-Zellen vergleichbaren Eigenschaften durch alternative Herstellungsmethoden zu gewinnen, bei denen keine Embryonen zerstört werden. Ausgehend von entsprechenden erfolgreichen Versuchen mit Zellen der Maus und teilweise des Primaten wurden für das humane System bislang folgende Verfahren für die Gewinnung stabiler menschlicher Zell-Linien mit zu hES-Zellen vergleichbaren Eigenschaften erfolgreich getestet beziehungsweise etabliert: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ableitung von hES-Zellen aus einzelnen Blastomeren humaner Embryonen, wobei die Zerstörung des Embryos vermieden werden kann („Embryo-Biopsie“), ▶ Ableitung von pluripotenten Zellen aus unbefruchteten Eizellen (parthenogenetisch hergestellte Stammzellen), ▶ Fusion somatischer Zellen mit humanen embryonalen Stammzellen, ▶ Fusion somatischer Zellen mit Zytoblasten humaner embryonaler Stammzellen, ▶ Transfer und ektopische Expression von Genen, deren Produkte mit Pluripotenz assoziiert sind, in somatischen Zellen (induzierte pluripotente Stammzellen, iPS-Zellen), ▶ somatischer Kernttransfer in Eizellen einer tierischen Spezies, ▶ Etablierung von pluripotenten Stammzellen aus humanen spermatogonialen Zellen. <p>Im Gegensatz zum Maussystem liegt für das humane System gegenwärtig nur ein begrenztes Spektrum entsprechender wissenschaftlicher Arbeiten vor, die im Indikator zusammengefasst sind. Insbesondere Arbeiten zur erfolgreichen Etablierung von hES-Zellen nach Transfer von Kernen somatischer Zellen (SCNT) in Eizellen derselben Spezies, die – im Gegensatz zu Maus und Primaten – für den Menschen bislang nicht gelungen ist, existieren gegenwärtig nicht. Auch liegen derzeit zahlreiche Arbeiten über die Ableitung und Differenzierung von Zell-Linien aus parthenogenetisch erzeugten Blastozysten bei Primaten vor, für den Menschen existiert dagegen bislang nur eine Arbeit, in der dies intentional erfolgte und auch gelungen ist. Ferner liegen für die Gewinnung von pluripotenten Zellen aus durch SCNT erzeugten, jedoch depotenzierten Embryonen bisher nur publizierte Ergebnisse für das Maus-System, nicht aber für menschliche Zellen vor.</p> |

Tabelle 9: Alternative Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien

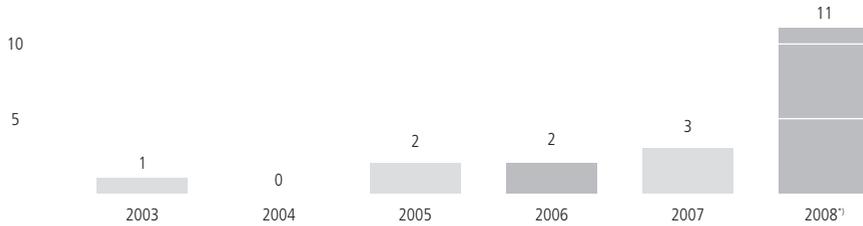
| Verfahren | Land | Anzahl der Publikationen | Jahr(e) |
|---|-------------|--------------------------|--------------------|
| Herstellung von hES-Zell-Linien aus einzelnen Blastomeren ¹⁾ | USA | 2 | 2006, 2008 |
| Herstellung von hES-Zellen aus parthenogenetisch erzeugten Embryonen | Korea | 1 | 2005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

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

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

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-08.

Abbildung 4: Publikationen über alternative Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien im Jahresvergleich



*) bis Oktober 2008.

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-08.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | SF-09 |
| Problemfelder | Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen + Forschungsfreiheit und Embryonenschutz |
| Name des Indikators | Pluripotente humanen Zell-Linien, die nach alternativen Verfahren etabliert wurden |
| Datenquelle | Literaturdatenbank (PubMed) Zugriff: Oktober 2008, Stand: Oktober 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Humane stabile pluripotente Zell-Linien beziehungsweise Zell-Klone mit zu hES-Zellen vergleichbaren Eigenschaften, die unter Verwendung alternativer Methoden (d. h. ohne die Zerstörung menschlicher Embryonen) gewonnen wurden. |
| Gliederung der Darstellung | a) Verfahren b) Jahr c) Land d) Studie e) Zell-Quelle f) Etablierte Linien |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator bemisst den wissenschaftlich-technischen Entwicklungsstand, der es ermöglicht, Stammzell-Linien mit zu hES-Zellen vergleichbaren Eigenschaften durch alternative Herstellungsmethoden zu gewinnen, ohne dass dabei Embryonen zerstört werden Unter Nutzung verschiedener (meist somatischer) Zell-Quellen wurde eine Reihe stabiler Zell-Linien erzeugt, die weitgehend die Eigenschaften humaner ES-Zellen aufweisen. |

Tabelle 10: Pluripotente humane Zell-Linien, die nach alternativen Verfahren etabliert wurden

| Verfahren | Jahr | Land | Studie | (i. Allg. somatische) Zell-Quelle | etablierte Linien bzw. Klone |
|--|------|------------|---|--|--|
| Herstellung von hES-Zell-Linien aus einzelnen Blastomeren ohne Zerstörung des Embryos ¹⁾ | 2006 | USA | Klimankaya et al., Nature, 444, 481–85 | humane Embryonen im 8- bis 10-Zell-Stadium | 2 humane ES-Zell-Linien |
| | 2008 | USA | Chung et al., Cell Stem Cell 2, 113–117 | Blastomeren aus 43 humanen Embryonen im 8-Zell-Stadium | 5 humane ES-Zell-Linien |
| Herstellung von hES-Zellen aus parthenogenetisch erzeugten Embryonen ²⁾ | 2005 | Korea, USA | Hwang et al., Science, 305, 1777–1783 (paper zurückgezogen) ³⁾ | Verfahren erfordert unbefruchtete menschliche Eizellen | 1 phESC-Linie (SCNT-hES-1) |
| | 2007 | USA | Revazova et al., Cloning Stem Cells, 9, 1–18 | Verfahren erfordert unbefruchtete menschliche Eizellen | 6 phESC-Linien von 4 Eizell-Spenderinnen |
| Induktion von Pluripotenz durch Fusion somatischer und pluripotenter Zellen | 2005 | USA | Cowan et al., Science, 309, 1369–1373 | BJ-Zellen (humane neonatale Vorhaut-fibroblasten-Zell-Linie) | diverse Klone (2 analysiert) |
| Induktion von Pluripotenz durch Übertragung von hES-Zell-Plasma auf somatische Zellen (Zytoblasten-Fusion) | 2006 | USA | Strelchenko, Reprod Biomed online, 12, 99–103 | humane Fibroblasten, Lymphozyten und Nabelschnurblutzellen | 2 Klone mit erwartetem Karyotyp |
| Transfer von Genen, deren Produkte mit Pluripotenz assoziiert sind (humane iPSC-Zellen) | 2007 | USA | Yu et al., Science, 318, 1917–1920 | IMR-90 (humane fötale fibroblastäre Lungen-Zell-Linie) | 4 Klone |
| | | | | (humane neonatale Vorhaut-Fibroblasten) | 4 Klone |
| | 2007 | Japan | Tkashi et al., Cell, 131, 861–872 | humane Haut-Fibroblasten einer 36-jährigen Frau | 21 Klone |
| | | | | Primäre humane Fibroblasten-ähnliche Synoviozyten eines 69-jährigen Mannes | 4 Klone |

| | | | | | |
|------|-------|--|--|---|---|
| | | | | BJ-Zellen (humane neonatale Vorhautfibroblasten-Zell-Linie) | 7 Klone |
| 2008 | USA | Dimos et al., Science 321, 1218–1221 | | primäre Hautzellen einer 82-jährigen ALS-Patientin mit ausgeprägter Symptomatik | 7 Klone |
| | | | | primäre Hautzellen einer 89-jährigen ALS-Anlage-trägerin ohne klinische Manifestation | 1 Klon |
| 2008 | USA | Hockemeyer et al., Cell Stem Cell 3, 346–353 | | MRC-5 (humane fötale fibroblastäre Lungen-Zell-Linie) | diverse Klone (2 Klone analysiert) |
| | | | | GM01660 (humane Fibroblasten einer Anlageträgerin für das Lesh-Nyhan-Syndrome) | diverse Klone (8 Klone analysiert) |
| | | | | aus 8 iPSC-Zell-Linien abgeleitete humane fibroblastäre Zellen | diverse Klone |
| 2008 | China | Liao et al., Cell Res, 18, 600–603 | | primäre humane neonatale Vorhautfibroblasten | zahlreiche Klone |
| 2008 | USA | Lowry et al., Proc Natl Acad Sci USA, 105, 2883–2888 | | primäre humane neonatale Vorhautfibroblasten | 30 Klone, davon 7 näher charakterisiert |
| 2008 | USA | Maherali et al., Cell Stem Cell, 3, 340–345 | | BJ-Zellen (humane neonatale Vorhautfibroblasten-Zell-Linie) | diverse Klone (0,02 % Effizienz) |
| | | | | humane Keratinozyten | diverse Klone (0,02 % Effizienz) |
| | | | | iPS-abgeleitete humane fibroblastäre Zellen | diverse Klone (1 bis 3 % Effizienz) |
| 2008 | USA | Mali et al., Stem Cells, 26, 1998–2005 | | humane fötale Lungenfibroblasten-Zell-Linie | zahlreiche Klone |
| | | | | humane adulte Hautfibroblasten-Zell-Linie | 12 Klone analysiert |
| | | | | humane fötale Fibroblasten mit homozygoter Anlage für Sichelzellanämie | 3 Klone |

| | | | | | |
|--|------|-------|---|---|---|
| | 2008 | Japan | Nagawaka et al., Nat Biotech, 26, 101–106 | primäre humane Haut-Fibroblasten (human dermal fibroblasts, HDF) einer 36-jährigen Frau | wenigstens 5 Klone mit c-myc |
| | | | | | wenigstens 7 Klone ohne c-myc |
| | 2008 | USA | Park et al., Nature, 451, 141–147 | aus hES-Zellen differenzierte humane Fibroblasten (dH1f cells) | zahlreiche Klone |
| | | | | MRC 5 (humane fötale fibroblastäre Lungen-Zell-Linie) | zahlreiche Klone |
| | | | | BJ1-Zellen (humane neonatale Vorhautfibroblasten) | Klone nur unter Verwendung von SV40-largeT und Tert |
| | | | | primäre humane adulte Hautfibroblasten | Klone nur unter Verwendung von SV40-largeT und Tert |
| | 2008 | USA | Park et al., Cell, 134, 1–10 | primäre humane Hautfibroblasten eines 3-jährigen Patienten mit Adenosin-Desaminase-Defizienz (ADA-SCID) | ADA-iPS (2 Klone charakt.) |
| | | | | primäre humane Hautfibroblasten eines 38-jährigen Patienten mit Muskeldystrophie Typ Becker (BMD) | BDB-iPS (2 Klone charakt.) |
| | | | | primäre humane Hautfibroblasten eines 6-jährigen Patienten mit Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) | DMD-iPS (2 Klone charakt.) |
| | | | | primäre humane Hautfibroblasten eines 1-jährigen Patienten mit Down-Syndrom (DS) | DS1-iPS (1 Klon charakt.) |
| | | | | humane Hautfibroblasten-Zell-Linie eines Patienten mit Down-Syndrom (DS) | DS2-iPS (2 Klone charakt.) |
| | | | | primäre humane Hautfibroblasten eines 20-jährigen Patienten mit Gaucher Disease (GD) | GD-iPS (2 Klone charakt.) |
| | | | | primäre humane Hautfibroblasten einer 20-jährigen Patientin mit Huntington Disease (HD) | HD-iPS (2 Klone charakt.) |

| | | | | | |
|---|------|-------------|---|---|--|
| | | | | primäre humane Hautfibroblasten einer 42-jährigen Patientin mit juvenilem Diabetes mellitus (JDM) | JDM-iPS (2 Klone charakt.) |
| | | | | primäre humane Hautfibroblasten einer 37-jährigen Anlageträgerin für Lesch-Nyhan-Syndrom (LNSc) | LNSc-iPS (2 Klone charakt.) |
| | | | | primäre humane Hautfibroblasten eines 57-jährigen Patienten mit Morbus Parkinson (PD) | PD-iPS (2 Klone charakt.) |
| | | | | mesenchymale Zellen aus dem Knochenmark eines 4-jährigen Patienten mit Swachman-Bodian-Diamond-Syndrom (SBDS) | SBDS-iPS (2 Klone charakt.) |
| Induktion von Pluripotenz durch somatischen Kerntransfer in tierische Eizellen ¹⁾ | 2003 | China | Chen et al., Cell Research, 13, 251–263 | Vorhautfibroblasten von 4 Spendern (5, 42 und 52 Jahre alt) und Hautfibroblasten einer 60-jährigen Frau. Transfer in Eizellen von Kaninchen | mindestens 14 Linien mit hES-Zell-Charakteristika |
| Ableitung humaner adulter Keimbahnstammzellen mit Eigenschaften pluripotenter Stammzellen aus humanem Hodengewebe | 2008 | Deutschland | Conrad et al., Nature, online am 08. 10. 2008 | humanes (adultes) Hodengewebe von 22 Patienten | wenigstens 22 Linien, von denen 4 vollständig charakterisiert wurden |

1) Zwar handelt es sich bei Blastomeren um Embryonen im Sinne des deutschen Embryonenschutzgesetzes, jedoch wird die Methode international als „zerstörungsfrei“ bezeichnet, da Blastomeren im Allgemeinen nicht als Embryonen angesehen werden.

2) Hierbei handelt es sich nicht um Embryonen im Sinne des Embryonenschutzgesetzes, häufig wird in der deutschen Diskussion von parthenogenetisch erzeugten „Entitäten“ gesprochen, international ist der Begriff parthenogenetisch erzeugter „Embryo“ jedoch geläufig.

3) Die Bestätigung, dass es sich bei SCNT-hES-1 um eine phESC-Linie handelt, findet sich in Kim, K. et al. (2007): Recombination signatures distinguish embryonic stem cells derived by parthenogenesis and somatic cell nuclear transfer. In: Cell Stem Cell 1:346–352.

4) Hierbei handelt es sich um so genannte „Cybrids“, da der Transfer humaner Spenderzellkerne in Eizellen von Kaninchen erfolgte. Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-09.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | SF-10 |
| Problemfelder | Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen + Forschungsfreiheit und Embryonenschutz |
| Name des Indikators | Anzahl der für die Gewinnung von hES-Zell-Linien verbrauchten Embryonen |
| Datenquelle | Literaturdatenbank (PubMed) Zugriff: August 2008, Stand: August 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Literaturrecherche erfolgte unter Nutzung der Methodik, die in Guhr et al. (2006): Current State of Human Embryonic Stem Cell Research. An Overview of Cell Lines and Their Use in Experimental Work. In: Stem Cell 24:2187–2191 beschrieben wurde. |
| Gliederung der Darstellung | a) Jahr b) Studie c) Anzahl früher Embryonen d) Blastozysten e) Isolierte ICM f) ICM outgrowth g) Anzahl der Zell-Linien |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator bemisst den gegenwärtigen Stand auf dem Gebiet der Etablierung von hES-Zell-Linien und erlaubt darüber hinaus einen Blick auf die wissenschaftlich-technischen Hintergründe der zentralen ethischen Frage dieses Forschungsfeldes, des Embryonen-Verbrauches. Gezeigt ist eine Übersicht über den Verbrauch von Embryonen bei der Herstellung von hES-Zell-Linien, soweit dies in der Literatur beschrieben worden ist. Es sind entsprechende Angaben für insgesamt mindestens 324 hES-Zell-Linien verfügbar. Es ist zu beachten, dass die für die Herstellung der hES-Zellen verwendeten Embryonen a) in unterschiedlichen Entwicklungsstadien gespendet wurden (Vorkernstadien, frühe Embryonen (Tag 2 oder Tag 3), Blastozysten) b) von unterschiedlicher Qualität waren (von nicht mehr für Fortpflanzungszwecke genutzten Embryonen hoher Qualität bis hin zu arretierten, d. h. nicht mehr teilungsfähigen Embryonen) c) teilweise Embryonen waren, die einer genetischen Analyse oder einem genetischen Screening unterzogen worden waren. Die Berechnung einer „Erfolgsquote“ der hES-Zell-Gewinnung aus Embryonen (Zahl der hES-Zell-Linien, dividiert durch Zahl der verwendeten Embryonen = Herstellungseffektivität in %) mit dem Ziel einer vergleichenden Darstellung würde sich auf eine jeweils unterschiedlichen Datenlage und auf teils verschiedene Ausgangspunkte beziehen (unterschiedliche Embryoqualität, verschiedene Entwicklungsstadien etc.) und ist folglich nicht sinnvoll. |

Tabelle 11: Anzahl der für die Herstellung von hES-Zell-Linien verwendeten menschlichen Embryonen

| Jahr | Publikation | Anzahl früher Embryonen | Blastozysten | isolierte ICM | ICM out-growth | Anzahl der Zell-Linien |
|------|---|-------------------------|--|---------------|----------------|------------------------|
| 1998 | Thomson, J. A. et al., Science 282, 1145 (1998) | 36 | | 14 | | 5 |
| 2000 | Reubinoff, B. E. et al., Nat Biotechnol 18, 399 (2000) | k. A. | k. A. | 4 | | 2 |
| 2001 | Lanzendorf, S. E. et al., Fertil Steril 76, 132 (2001) | 110 | 50 (C) | 18 | | 3 ¹⁾ |
| 2001 | Amit, M. & Itskovitz-Eldor, J., J Anat 200, 225 (2002) | | 5 (D) | | | 3 |
| 2002 | Richards, M. et al., Nat Biotechnol 20, 933 (2002) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 1 |
| 2003 | Hovatta, O. et al., Hum Reprod 18, 1404 (Jul, 2003) | | 5 (D) | | 2 | 2 |
| 2003 | Mitalipova, M. et al., Stem Cells 21, 521 (2003) | k. A. | 19 (C) | | 8 | 4 |
| 2003 | Park, J. H. et al., Biol Reprod 69, 2007 (2003) | k. A. | 32 (C) | 30 | | 3 ²⁾ |
| 2003 | Pickering, S. J. et al., Reprod Biomed Online 7, 353 (2003) | 44 | 24 | 10 | 7 | 2 ³⁾ |
| | | 14 | 8 (C) | 8 | | 1 |
| 2004 | Baharvand, H. et al., Differentiation 72, 224 (2004) | | 1 | | | 1 |
| 2004 | Cowan, C. A. et al., N Engl J Med 350, 1353 (2004) | 286 | k. A. + 58 (D) | 97 | | 17 |
| 2004 | Heins, N. et al., Stem Cells 22, 367 (2004) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 6 |
| 2004 | Inzunza, J. et al., Mol Hum Reprod 10, 461 (2004) | | k. A. | k. A. | k. A. | 2 |
| 2004 | Park, S. P. et al., Hum Reprod 19, 676 (2004) | 20 | 9 (C) | 6 | 3 | 2 |
| | | | 20 (D) 15 davon überlebten Auftauen | 14 | 11 | 7 |
| 2004 | Stojkovic, M. et al., Stem Cells 22, 790 (2004) | 11 | 7 | 7 | 3 | 1 |
| 2004 | Strelchenko, N. et al., Reprod Biomed Online 9, 623 (2004) | 46 | | | 11 | 8 |
| | | | 71 (D) | 32 | 17 | 12 |
| 2004 | Suss-Toby, E. et al., Hum Reprod 19, 670 (2004) | 60 | 9 (C), davon 6 angeheftet | | 4 | 1 |
| 2005 | Chen, H. et al., Hum Reprod 20, 2201 (2005) | 130 | 19 | 10 | 5 | 2 |

| | | | | | | |
|------|---|-------|--------------------------------|--|----|------------------|
| 2005 | Fang, Z. F. et al., Cell Res 15, 394 (2005) | | 42 (D) | | | 6 |
| 2005 | Findikli, N. et al., Reprod Biomed Online 10, 617 (2005) | | 20 (D) | 12 | | 2 |
| | | | 5 (D) | | | 1 |
| | | | 6 (D) | | | 4 ^{a)} |
| 2005 | Genbacev, O. et al., Fertil Steril 83, 1517 (2005) | 321 | 56 (C), davon 32 angeheftet | | 10 | 1 |
| | | 192 | 55 (C), davon 27 angeheftet | | 14 | 1 |
| 2005 | Inzunza, J. et al., Stem Cells 23, 544 (2005) | k. A. | 10 (C) | | | 2 |
| 2005 | Kim, S. J. et al., Mol Cells 19, 46 (2005) | k. A. | 19 (C) | 16 | 12 | 9 |
| 2005 | Klimanskaya, I. et al., Lancet 365, 1636 (2005) | k. A. | k. A. | 5 | 3 | 1 |
| 2005 | Lee, J. B. et al., Biol Reprod 72, 42 (2005) | 8 | 7(C) | 7 | 3 | 3 |
| 2005 | Li, T. et al., Chin Med J (Engl) 118, 116 (2005) | | 7 | 6 | 4 | 1 ^{b)} |
| 2005 | Oh, S. K. et al., Stem Cells 23, 211 (2005) | 73 | 10 (C) | 9 (+ 1 als „whole embryo culture“) | 3 | 3 |
| 2005 | Pickering, S. J. et al., Reprod Biomed Online 10, 390 (2005) | | 2 (D) | 1 | 1 | 1 ^{b)} |
| 2005 | Simon, C. et al., Fertil Steril 83, 246 (2005) | 40 | 16 (C), davon 14 angeheftet | | 2 | 2 |
| 2005 | van de Stolpe, A., et al., Reprod Biomed Online, 11, 476 (2005) | | 22 (?) | | | 1 |
| 2005 | Verlinsky, Y. et al., Reprod Biomed Online 10, 105 (2005) | 48 | | | | 18 ^{b)} |
| 2005 | Wang, K., et al., Stem Cells 23, 1526 (2005) | k. A. | | | | 3 |
| 2006 | Baharvand, H. et al. Dev Growth Differ 48, 117–128 (2006) | k. A. | | | | 5 |
| 2006 | Caisander, G. et al., Chromosome Res 14, 131–137 (2006) | k. A. | | | | 1 |
| 2006 | Ellerström, C. et al. Stem Cells 24, 2170 (2006) | k. A. | | | | 1 |
| 2006 | Fletcher, J. M. et al. Cloning Stem Cells 8, 319 (2006) | | 60 (D), davon 53 angeheftet | | | 6 |

| | | | | | | |
|------|---|-----------------------------------|---------------------------|----|----|-----------------|
| 2006 | Hong-mei, P. & Gui-an, C. Hum Reprod 21, 217 (2006) | 50 | 30 (C) | 15 | 13 | 4 ⁰ |
| 2006 | Hovatta, O. Reprod Fertil Dev 18, 823 (2006) | k. A. | | | | 12 |
| 2006 | James, D. et al., Dev Biol 295, 90 (2006) | k. A. | | | | 1 |
| 2006 | Klimanskaya, I. et al., Nature, 444, 481 (2006) | 16 | | | | 2 ⁰ |
| 2006 | Li, S. S. et al. Stem Cells Dev 15, 532 (2006) | k. A. | 32 (C) | | | 5 |
| 2006 | Ludwig, T. E. et al. Nat Biotechnol 24, 185 (2006) | k. A. | | | 5 | 2 |
| 2006 | Lysdahl, H. et al. Reprod Biomed Online 12, 119 (2006) | 198 | 24 (C) | 23 | | 4 |
| 2006 | Mandal, A. et al. Differentiation 74, 81 (2006) | k. A. | | | | 1 |
| 2006 | Mateizel, I. et al. Hum Reprod 21, 503 (2006) | | 55 (D) | 38 | 7 | 2 |
| | | | 14 (D) | 14 | 7 | 3 ⁰ |
| 2006 | Mikkola, M. et al. BMC Dev Biol 6, 40 (2006) | 323 | 83 (C) | 70 | | 5 |
| 2006 | Suemori, H. et al. Biochem Biophys Res Commun 345, 926 (2006) | | 3 | | | 3 |
| 2006 | Sun, B. W. et al. Hum Mol Genet 15, 65 (2006) | | 33 (D) | | 10 | 1 |
| 2006 | Valbuena, D. et al. Reprod Biomed Online 13, 875 (2006) | 184, 73 davon überlebten Auftauen | 24 (C) | | | 3 |
| 2006 | Verlinsky, Y. et al. Reprod Biomed Online 13, 547 (2006) | k. A. | | | | 16 ⁰ |
| 2006 | Zhang, X. et al. Stem Cells, 24, 2669 (2006) | | 14 (D) | | 7 | 4 |
| | | 15 | | | 5 | 2 |
| | | 132 arretiert | | | 9 | 1 |
| 2007 | Burridge P. W. et al., Stem Cells, 25, 929 (2007) | k. A. | | | | 2 |
| 2007 | Chen H. F. et al., Hum Reprod, 22, 567 (2007) | 25 | 11 (C) | 10 | | 3 |
| 2007 | Crook V. V. et al., Cell Stem Cell, 1, 490 (2007) | | 43 (D), 36 weiter genutzt | | | 8 |
| 2007 | Eiges R. et al., Cell Stem Cell, 1, 568 (2007) | 7 | | | | 1 ⁰ |
| 2007 | Huang G. et al., Chin Med J (Engl), 120, 589 (2007) | 50 | 24 (C) | | | 2 |

| | | | | | | |
|------|---|----------------------------|-----------------------------|----|----|-----------------|
| 2007 | Laursen S. B. et al., <i>Reprod Biomed Online</i> , 15, 89 (2007) | k. A. | | | | 4 |
| 2007 | Liew C. G. et al., <i>Stem Cells</i> 25, 1521 (2007) | k. A. | | | | 1 |
| 2007 | Peura T. T. et al., <i>Theriogenology</i> , 67, 32 (2007) | k. A. | 20 (C) | | 17 | 9 ³⁾ |
| 2007 | Ström, S. et al., <i>Hum Reprod</i> , 22, 3051 (2007) | k. A. | 27 (C) | 27 | 11 | 7 |
| 2008 | Chavez, S. L. et al., <i>Stem Cells Devel</i> 17, 535 | 54 | 21 (C) | | | 1 |
| | | 274 | 71 (C) | | | 4 |
| | | 113 | 48 (C) oder (D) | | | 6 |
| 2008 | Chung, Y. et al., <i>Cell Stem Cell</i> , 2, 113 (2008) | 43, daraus 50 Blastomeren | | | | 5 ⁵⁾ |
| 2008 | Inamdar, M. S. et al., <i>Stem Cells Dev</i> (2008) | | 21 (D) | | 15 | 2 |
| 2008 | Kumar, N. et al., <i>Stem Cells dev</i> , published online 13.08.2008 | 21 | 7 (C) | | | 2 |
| 2008 | Lavon, N. et al., <i>Stem Cells</i> 26, 1874 (2008) | | 74 (D), davon 53 angeheftet | | | 7 ³⁾ |
| 2008 | Lerou, P. H. et al., <i>Nat Biotechnol</i> 26, 212 (2008) | 171 Tag-3-Embryonen | | | 5 | 1 |
| | | 242 Tag-5-Embryonen | | | 39 | 10 |
| 2008 | Peura T et al., <i>Cloning Stem Cells</i> 10 (2008) | k. A. | 22 (C) | | 13 | 2 ³⁾ |
| 2008 | Prokhorova T. A. et al., <i>Stem Cells Dev</i> (2008) | | k. A. | | | 6 |
| 2008 | Siduh K. S. et al., <i>StemCellsDev</i> 17, 41 (2008) | 34, 27 überlebten Auftauen | | | | 1 |
| 2008 | Sun, X. et al., <i>Hum Reprod</i> (2008) | 265 | 42 | | 42 | 7 |
| 2008 | Turetsky, T. et al., <i>Hum Reprod</i> 23, 46 (2008) | k. A. | 13 (C) | | | 4 ³⁾ |
| 2008 | Yang-S. et al., <i>Genes Chromos Cancer</i> 47, 665 (2008) | k. A. | | | | 1 |

Die Angabe zur Anzahl der Blastozysten bezieht sich entweder auf die Zahl von Blastozysten, die aus gespendeten frühen Embryonen kultiviert wurden (C=„cultivated“) oder auf die Zahl von für die Forschung gespendeten Blastozysten (D=„donated“); k. A. = keine Angabe.
1) Forschungsembryonen.

2) Kim, S. J. et al. (2005): Efficient derivation of new human embryonic stem cell lines. In: *Mol Cells* 19:46–53.

3) Für die Herstellung der Linien wurden Embryonen genutzt, die zuvor einer PID („pre-implantation diagnosis“) oder einem PGS („pre-implantation genetic screening“) unterzogen worden waren.

4) 3 der Linien aus Forschungsembryonen.

5) Nutzung nur einer Blastomere des Embryos zur Herstellung der hES-Zell-Linie.

6) siehe auch Peura, T. T. et al. (2007): Derivation of human embryonic stem cell lines. In: *Theriogenology* 67:32–42.

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-10.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | SF-11 |
| Problemfeld | Realisierung therapeutischer Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Studien zur Untersuchung klinisch relevanter Fragestellungen im Tiermodell unter Nutzung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen |
| Datenquelle | Literatur-Datenbank (PubMed) Zugriff: Oktober 2008, Stand: Oktober 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Literaturrecherche erfolgte unter Nutzung der Methodik, die in Guhr et al. (2006): Current State of Human Embryonic Stem Cell Research. An Overview of Cell Lines und Their Use in Experimental Work. In: Stem Cell 24:2187–2191 beschrieben wurde. |
| Gliederung der Darstellung | a) Zielorgan b) Erkrankung c) Tiermodell d) Anzahl der Studien e) Länder |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator gibt einen Überblick über Forschung an hES-Zellen mit Blick auf die erhoffte Möglichkeit, künftig Krankheiten durch den Einsatz von humanen embryonalen Stammzellen therapieren zu können. In der Literatur finden sich bereits zahlreiche Arbeiten, bei denen in tierexperimentellen Modellen für menschliche Erkrankungen neue Therapieansätze unter Nutzung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen auf ihre prinzipielle Durchführbarkeit hin untersucht worden sind (Proof of concept-Experimente). Derartige Studien, bei denen es sich ausdrücklich noch nicht um prä-klinische Studien handelt, sollen prinzipiellen Aufschluss darüber geben, ob sich bestimmte Zelltypen beispielsweise im Kontext eines erkrankten Organs funktionell in das Wirtsgewebe integrieren und dort überleben können, ob dies gegebenenfalls mit der Verbesserung des Krankheitsbildes einhergeht und ob die Transplantation mit schweren Nebenwirkungen (z. B. Teratombildung, Hyperplasie des Implantates etc.) verbunden ist. In den derzeit vorliegenden tierexperimentellen Studien gehen somit Untersuchungen grundsätzlicher Fragestellungen zum in-vivo-Verhalten bestimmter hES-Zell-abgeleiteter Zellen/Gewebe mit der Untersuchung von auf längere Sicht klinisch relevanten Fragestellungen (ob hES-Zell-abgeleitete Zellen nach ihrer Transplantation einen therapeutischen Effekt haben können) miteinander einher. Der Indikator gibt einen Überblick über die Zahl derartiger Studien, deren – teils kontroverse – Ergebnisse gegenwärtig in der wissenschaftlichen Literatur publiziert sind. Arbeiten, in denen die Veränderung von für das Krankheitsgeschehen bedeutsamen funktionellen Parametern nicht von Interesse war und folglich nicht untersucht wurde, finden keine Berücksichtigung. |

Tabelle 12: Proof of Concept-Studien im Tiermodell unter Nutzung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen (Übersicht)

| Zielorgan | Erkrankung | Zelltypen (hES-Zell-abgeleitet) | Anzahl der Studien |
|------------------------|--|---|--------------------------|
| Herz | kompletter Linksschenkelblock | kardial determinierte Zellen | 1 |
| | Myokard-Infarkt | kardial determinierte Zellen, Endotheliale Vorläuferzellen | 6 (5 + 1 ^{*)}) |
| | Reperfusion-Ischämie | kardial determinierte Zellen | 1 |
| Zentralnervensystem | Morbus Parkinson | neurale/neuronale Vorläuferzellen | 8 |
| | Demyelinierung | Oligodendrozyten- Vorläuferzellen | 2 |
| | Rückenmarkverletzung | Oligodendrozyten- Vorläuferzellen | 2 |
| | Multiple Sklerose (MS) | neurale Vorläuferzellen | 1 |
| | Schlaganfall | neurale Vorläuferzellen, endotheliale Vorläuferzellen | 2 (1 + 1 ^{*)}) |
| | Morbus Huntington | neurale Vorläuferzellen | 1 |
| Pankreas | Diabetes mellitus | verschieden weit differenzierte beta-(Vorläufer)-Zellen | 2 |
| Auge (Retina) | Altersbedingte Makula- degeneration (AMD) | RPE-Zellen, neurale Vorläuferzellen | 2 |
| | (Diabetische) Retinopathie | endotheliale Vorläuferzellen | 1 ^{*)} |
| peripheres Gefäßsystem | Extremitäten-Ischämie | endotheliale Vorläuferzellen | 2 + 1 ^{*)} |
| Blutbildendes System | z. B. verschiedene Leukämien | hämatopoetische Stammzellen | 3 |

^{*)} Im Rahmen der Studie wurden mehrere Krankheitsmodelle mit demselben Zelltyp untersucht.
Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-11.

Tabelle 13: Proof of Concept-Studien im Tiermodell unter Nutzung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen (gesamte Angaben)

| Zielorgan | Krankheitsmodell | Tiermodell | Publikation | Land | Anmerkung |
|-----------|-------------------------------|------------|---|----------------|---|
| Herz | kompletter Linksschenkelblock | Schwein | Kehat, I. et al., Nat Biotechnol 22, 1282 (2004) | Israel | Etablierung neuer Schrittmacheraktivitäten in 11 von 13 Tieren, Zellen mit Charakterisitka embryonaler Herzzellen |
| | Myocard-Infarkt | Maus | Kofidis, T. et al. Eur J Cardiothorac Surg 29, 50–55 (2006) | Israel | Verbesserung wesentlicher physiologischer Parameter, insbesondere bei zusätzlicher Behandlung der Tiere mit anti-inflammatorischen Substanzen |
| | | Ratte | Caspi O. et al., J Am Coll Cardiol 50, 1884–1893 (2007) | Israel | signifikante Verbesserung aller wesentlicher Parameter der LV-Aktivität |
| | | Ratte | Leor, J. et al., Heart 93, 1278–1284 (2007) | Israel | nur geringfügige Differenzierung und keine Integration in Wirtsgewebe, jedoch Verbesserung funktioneller Parameter |
| | | Maus | van Laake, Stem Cell Res 1, 9–24 (2007) | Niederlande | funktionelle Verbesserungen nach 4 Wochen, nicht mehr jedoch nach 12 Wochen (trotz Vorhandenseins des Transplantates) |
| | | Maus | Yang, L. et al., Nature 453, 524–528 (2008) | USA/ Kanada | Verbesserung funktioneller Parameter (nach 2 Wochen 31 % höheres Auswurfvolumen) |
| | | Maus | van Laake, Circ Res, 1002, 1008–1010 (2008) | Niederlande | funktionelle Verbesserungen nach 4 Wochen, nicht mehr jedoch nach 12 Wochen (trotz dreifach erhöhter Zellzahl) |
| | Reperfusion-Ischämie | Ratte | Lafamme, M. A. et al., Nat Biotechnol 25, 1015–1024 (2007) | USA | signifikante Verbesserung einiger physiologischer Parameter |

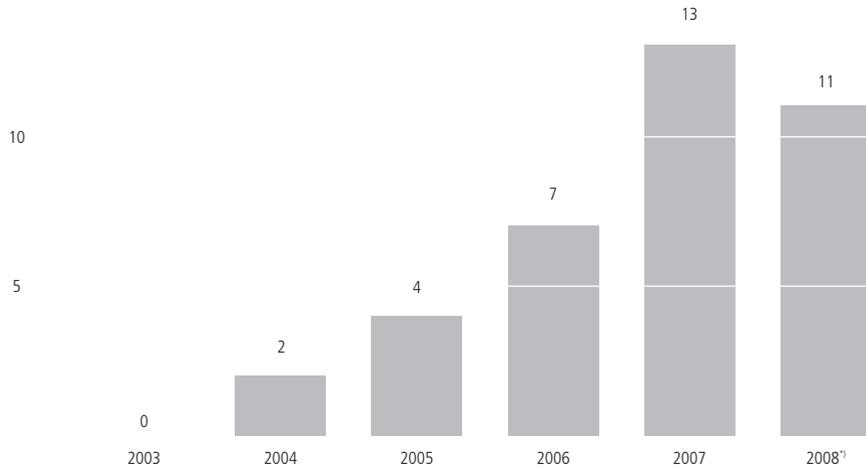
| | | | | | |
|--------|------------------|---------------|--|----------|---|
| Gehirn | Morbus Parkinson | 6-OHDA-Ratte | Ben-Hur, T. et al., Stem Cells 22, 1246 (2004) | Israel | deutliche, langanhaltende (13 Wochen) Verbesserungen in den Funktionstests, Korrelation der Verbesserung mit Zahl der TH-positiven Neuronen im Transplantat |
| | | 6-OHDA-Ratte | Park, C. H. et al., J Neurochem 92, 1265 (2005) | Korea | keine Verbesserung in Funktionstests, jedoch zahlreiche TH-positive Neuronen nach 6 Wochen |
| | | 6-OHDA-Ratte | Brederlau, A. et al., Stem Cells 24, 1433–1440 (2006) | Schweden | keine Verbesserung in Funktionstests, nur wenige TH-positive Neuronen im Transplantat |
| | | 6-OHDA-Ratte | Roy, N.S. et al. Nat Med 12, 1259–1268 (2006) | USA | Verbesserung der funktionellen Parameter (Rotationstest, adjusting step test, Zylindertest), jedoch undifferenziertes Zellwachstum beobachtbar (undifferenzierte Tumoren) |
| | | 6-OHDA-Ratte | Cho, M. S. et al., Proc Natl Aca Scie USA, 105, 3392–3397 (2008) | Korea | deutliche funktionelle Verbesserungen; 2,7 % der überlebenden Zellen waren TH-positiv, keine Teratome/Tumoren nach 12 Wochen |
| | | 6-OHDA-Ratte | Ravindran, G. et al., Biochem Biophys Res Comm 373, 258–264 (2008) | Indien | funktionelle Verbesserungen, jedoch nur wenige TH-positive Neuronen im Transplantat. Keine Tumorbildung nach 12 Monaten |
| | | 6-OHDA-Ratte | Yang, D. et al., Stem Cells 26, 55–63 (2008) | USA | funktionelle Verbesserungen (Rotationstest, signifikant ab 20 Wochen nach Transplantation), Korrelation zwischen Zahl der TH-positiven Neuronen und Funktionsverbesserung |
| | | 6-OHDA-Ratte | Song, T. et al., Human Reprod, online 15. 10. 2008 (2008) | China | geringe Zahl TH-positiver Neuronen im Transplantat, Verbesserung funktioneller Parameter (Rotationstest) nur nach Transplantation von Vorläuferzellen |
| | Demyelinierung | Shiverer-Maus | Nistor, G. I. et al., Glia 49, 385 (2005) | USA | funktionelle Integration hES-Zell-abgeleiteter Oligodendrozyten und Myelinbildung |
| | | Shiverer-Maus | Izrael, M. et al., Mol Cell Neurosci 34, 310–23 (2007) | Israel | Funktionelle Integration der Zellen und regionale Myelinierung |

| | | | | | |
|---------------|---------------------------------------|--|--|--------|--|
| | Rückenmarkverletzung | Ratte | Keirstead, H. S. et al., J Neurosci 25, 4694 (2005) | USA | Remyelinierung bei Transplantation 7 Tage nach Läsion (nicht aber nach 10 Monaten); Verbesserung der motorischen Eigenschaften |
| | | Ratte | Cloutier, F. et al., Reg Med 1, 469–479 (2006) | USA | extensive Remethylierung nach Transplantation von 1,5 Mio Zellen; Safety-Studie |
| | Multiple Sklerose (MS) | EAE-Maus | Aharonowiz, M. et al., PLoS ONE 3. E3145 (2008) | Israel | milderer Krankheitsverlauf vermutlich infolge eines neuroprotektiven Effektes |
| | Schlaganfall | Ratte | Daadi, M.M. et al., PLoS ONE 3, E 1644 (2008) | USA | signifikante Verbesserung der sensomotorischen Fähigkeiten, keine Tumoren nach 2 Monaten |
| | Morbus Huntington | Ratte (Quinolin-Säure-Induktion) | Song, J. et al., Neurosci Lett 423, 58–61 (2007) | Korea | funktionelle Verbesserungen im Rotationstest, jedoch nicht im Zylindertest |
| Pankreas | Diabetes mellitus | STZ-behandelte Maus | Shim, J. H. et al., Diabetologia 50, 1228–38 (2007) | Korea | Normalisierung des Blut-Glukose-Spiegels nach Transplantation (Nierenkapsel), Anstieg nach Entfernung des Transplantates |
| | | STZ-behandelte Maus | Kroon, E. et al., Nature Biotech 26, 443–452 (2008) | USA | Verhinderung eines STZ-induzierten Diabetes mellitus in transplantierten Tieren |
| Auge (Retina) | Altersbedingte Makuladegeneration AMD | Ratte | Banin, E. et al., Stem Cells 24, 246–257 (2006) | Israel | keine funktionellen Tests, keine Tumorentstehung innerhalb von 16 Wochen |
| | | RCS-Ratte (defekte RPE-Zellen) | Lund, R.D. et al. Cloning Stem Cells 8, 189–199 (2006) | USA | signifikante Verbesserung des Sehvermögens, keine Tumorentstehung (>100 Tage) |
| Blutgefäße | Schlaganfall | zerebrales Ischämie-Modell (Maus) | Oyamada, N. et al., J Transl Med, published 30. 09. 2008 | Japan | signifikante Verminderung des Infarkt Volumens und Beschleunigung der neurologischen Erholung |
| | Diabetische Retinopathie | Bio-Breeding Zucker diabetic rat (BBZDR) | Lu, S. J. et al., Nat Methods 4, 501–9 (2007) | USA | signifikante Beteiligung der Zellen an Reparatur geschädigter Blutgefäße |

| | | | | | |
|-------------------------|---|-----------------------------------|---|----------------|--|
| | Myocard-Infarkt | Maus-Infarkt-Modell | Lu, S. J. et al., Nat Methods 4, 501–9 (2007) | USA | deutlich erhöhte Überlebensrate der Tiere, Nachweis der Zellen in Blutgefäßen im Infarktgebiet |
| | Extremitäten-Ischämie | Hinterlauf-Isschämie-Modell, Maus | Lu, S. J. et al., Nat Methods 4, 501–509 (2007) | USA | deutliche Steigerung des Blutflusses, verbesserte Gefäßbildung |
| | | Maus | Sone, M. et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 27, 2127–2134 (2007) | Japan | deutliche Verbesserung des klinischen Verlaufes (keine Auto-Amputation der geschädigten Hinterläufe, nur leichte Nekrosen) |
| | | Maus | Cho, S. W. et al., Circulation 116, 2409–2419 (2007) | Korea | deutliche Reduktion schwerer Symptome (Verlust der Extremitäten durch Autoamputation, schwere Nekrosen) gegenüber Kontrollgruppe |
| | Schädigung des Retina-Endothels (z. B., infolge erhöhten Augeninnendruckes) | Maus | Lu, S. J. et al., Nat Methods 4, 50–9 (2007) | USA | Reparatur der geschädigten Gefäße unter maßgeblicher Beteiligung humaner Endothel-Vorläuferzellen |
| Hämatopoetisches System | Tumoren des blutbildenden Systems | Maus-Repopulationsmodell | Wang, L. et al., J Exp Med 201, 1603 (2005) | Kanada | nur geringfügiges Anwachsen der transplantierten Zellen (0,16–1,44 %) |
| | | Maus-Repopulationsmodell | Tian, X. et al., Stem Cells 24, 1370–1380 (2006) | USA | nur geringfügiges Anwachsen der transplantierten Zellen (< 1 %) |
| | | Maus-Repopulationsmodell | Ledran, M. H. et al., Cell Stem Cell 3, 85–93 (2008) | Großbritannien | 2–16 % Engraftment, sekundäres Engraftment erfolgreich |

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-11.

Abbildung 5: Anzahl der Proof of Concept-Studien im Tiermodell unter Nutzung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen im Jahresvergleich



*) Studien bis Ende Oktober 2008.
Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-11.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | SF-12 |
| Problemfeld | Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Publikationen zum Einsatz von hES-Zellen in der Pharmakologie und Toxikologie |
| Datenquelle | Literatur-Datenbank (PubMed) Zugriff: Oktober 2008, Stand: Oktober 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Literaturrecherche erfolgte unter Nutzung der Methodik, die in Guhr et al. (2006): Current State of Human Embryonic Stem Cell Research. An Overview of Cell Lines and Their Use in Experimental Work. In: Stem Cell 24:2187–2191 beschrieben wurde. Der Indikator gibt einen Überblick über den öffentlich bekannten Stand der Forschung mit hES-Zellen zu Fragen von deren Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie. Berücksichtigt werden Arbeiten, in denen untersucht wird, ob und inwieweit hES-Zellen beziehungsweise deren Derivate in der pharmakologisch-toxikologischen bzw. embryotoxikologischen Forschung und Entwicklung Verwendung finden könnten. |
| Gliederung der Darstellung | a) Wissenschaftliche Aussage der Studien b) Jahr |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Die Nutzung von hES-Zellen und aus diesen abgeleiteten Zellen in der Pharmakologie/Toxikologie ist – zumindest was die Spiegelung in der wissenschaftlichen Literatur betrifft – ein derzeit noch wenig bearbeitetes Feld. Zwar wurde bereits 2004 in einem vielbeachteten Übersichtsartikel (McNeish, J. (2004): Embryonic stem cells in drug discovery. In: Nature Rev Drug Disc 3:70–80.) das Potenzial von hES-Zellen für die pharmakologisch-toxikologische Forschung diskutiert, und zahlreiche ähnliche Beiträge folgten später in der Literatur. Jedoch liegen experimentelle Arbeiten, die dieser Idee zu Grunde liegende Konzepte fundieren, erst seit 2007 vor. Eine Ursache hierfür dürfte darin bestehen, dass die Verwendung von hES-Zell-Derivaten für pharmakologisch-toxikologische Forschungen bzw. Anwendungen ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit der Kultivierung und Differenzierung dieser Zellen voraussetzt, was derzeit nur teilweise gegeben ist. |

Tabelle 14: Publikationen zum Einsatz von hES-Zellen in der Pharmakologie und Toxikologie

| Wissenschaftliche Aussage | Studie | Jahr |
|---|--|------|
| Bestimmung von Endpunkten in sich aus hES-Zellen differenzierenden Zellen mit Relevanz für pharmazeutisch-toxikologische Fragestellungen | Schrattenholz, A. et al., ALTEX 24, 9–15 | 2007 |
| | Adler, S. et al., Toxicol in vitro 22, 200–211 | 2008 |
| Überprüfung der Eignung von hES-Zellen bzw. von aus diesen abgeleiteten Zellen für die Untersuchung der Wirkungen potenziell (embryo)toxischer Substanzen | Caspi, O. et al., Stem Cells Dev, published online 29.05.2008 | 2008 |
| | Mehta, A. et al., Cell Biol International, published online 20.08.2008 | 2008 |
| | Zdrakovic, T. et al., Reprod Toxicol 26, 86–93 | 2008 |
| Identifizierung von molekularen Markern in pathologischen Vorgängen und – in der Folge – von neuen drug targets | Cezar, G. G. et al., Stem Cells Dev 16, 1–14 | 2007 |

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-12.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | SF-13 |
| Problemfeld | Realisierung therapeutischer Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Krankheitsspezifische hES-Zell-Linien |
| Datenquelle | Literatur-Datenbank (PubMed) Zugriff: Oktober 2008, Stand: Oktober 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Aufgelistet sind hES-Zell-Linien, die nach Durchführung einer Präimplantationsdiagnostik (PID) aus nicht für IVF-Zwecke verwendeten Embryonen abgeleitet wurden und genetische (häufig monogenetische) Veränderungen aufweisen, die mit menschlichen Erbkrankheiten in Zusammenhang stehen. Ihr Import nach Deutschland ist nach dem Stammzellgesetz (StZG) nicht genehmigungsfähig. |
| Gliederung der Darstellung | a) Erkrankung b) Anzahl der hES-Linien |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Die Forschung an hES-Zellen ist bereits seit mehreren Jahren mit der Hoffnung verbunden, durch Herstellung von pluripotenten Zell-Linien mit bekannten genetischen Defekten verbesserte zelluläre Modelle für die Untersuchung der pathobiochemischen und molekularen Prozesse, die mit genetischen Defekten verbundenen Krankheiten zu Grunde liegen, zur Verfügung stellen zu können. Gleichfalls wird davon ausgegangen, dass entsprechende hES-Zell-Linien auch bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung der Symptome dieser Erkrankungen von Nutzen sein können. Die Forschung an hES-Zellen hat hierbei somit einen Anwendungsbezug, indem sie zelluläre Modelle als Ausgangsmaterial für die weitere therapiebezogene Forschung bereitstellt. |

Tabelle 15: Krankheitsspezifische hES-Zell-Linien

| Erblich bedingte Erkrankung | Zahl der hES-Zell-Linien |
|--|--------------------------|
| Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) | 9 |
| Chorea Huntington | 8 |
| Zystische Fibrose | 8 |
| Neurofibromatose, Typ 1 | 7 |
| Fragiles X-Syndrom | 6 |
| Muskeldystrophie, Typ Duchenne | 6 |
| Myotone Muskuläre Dystrophie | 3 |
| Thalassämie (beta-Locus) | 3 |
| Sandhoff-Krankheit | 3 |
| Beta-Globin-Mutation IVS | 2 |
| Marfan-Syndrom | 2 |
| Muskeldystrophie, Typ Emery-Dreifuss | 2 |
| Okularer Albinismus | 2 |
| Primäre Torsionsdystonie (DYT1) | 2 |
| Sichelzell-Anämie | 2 |
| Spinale Muskuläre Atrophie | 2 |
| Tuberöse Sklerose | 2 |
| Adrenoleukodystrophie | 1 |
| Fanconi-Anämie | 1 |
| Hämophilie A | 1 |
| Klinefelter Syndrom | 1 |
| Muskeldystrophie, Typ Becker | 1 |
| Popliteales Pterygiumsyndrom | 1 |
| Spinocerebelläre Ataxie Typ7 | 1 |
| Thalassämie (alpha-Locus) | 1 |
| Waardenburg-Syndrom | 1 |
| 26 Erkrankungen/genetische Defekte | 78 |

Quelle: siehe Indikatorenblatt SF-13.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | SF-14 |
| Problemfeld | Realisierung therapeutischer Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Krankheitsspezifische iPS-Zell-Linien |
| Datenquelle | Literatur-Datenbank (PubMed) Zugriff: Oktober 2008, Stand: Oktober 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Aufgelistet sind krankheitsspezifische pluripotente humane Stammzell-Linien, die durch Reprogrammierung von somatischen Zellen gewonnen worden sind (induzierte pluripotente Stammzellen, iPS-Zellen). |
| Gliederung der Darstellung | a) Erkrankung b) Anzahl der iPS-Zell-Linien/Zellklone c) Quelle |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Im Gegensatz zu hES-Zellen bieten humane iPS-Zellen die Möglichkeit, Zell-Modelle für komplexe Erkrankungen zu etablieren. Bei Kenntnis des individuellen Krankheitsverlaufes des Patienten, dessen Zellen einer Reprogrammierung unterzogen werden, könnten beispielsweise Zusammenhänge zwischen spezifischen genetischen Prädispositionen und bekannten Krankheitsverläufen gefunden werden. Dies ist auf Grundlage von hES-Zellen nicht möglich, sofern sie nicht aus Embryonen stammen, die durch somatischen Kerntransfer erzeugt worden sind. Erste krankheitsspezifische pluripotente Zell-Linien, die auf humanen iPS-Zellen basieren, wurden in einigen Studien aus dem Jahr 2008 beschrieben. Die Stammzellforschung weist hier einen deutlichen Anwendungsbezug auf, da Zellmodelle für die Nutzung in der weiteren therapiebezogenen Forschung bereitgestellt werden können. |

Tabelle 16: Krankheitsspezifische iPS-Zell-Linien

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

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

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

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

2.3 Kernaussagen und Handlungsempfehlungen im Bereich pluripotenter humaner Stammzellen

2.3.1 Kernaussagen

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

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

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

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

Die Entdeckung der Reprogrammierbarkeit von somatischen Zellen zu induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) hat darüber hinaus deutlich gemacht, dass die

embryonale Stammzellforschung insgesamt auch die Aussicht auf ganz neue, unerwartete Erkenntnisse eröffnet, die zur Etablierung neuer Forschungsfelder, wie zum Beispiel der induzierten Pluripotenz, führen können.

2.3.2 Handlungsempfehlungen

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

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

3. Im Gegensatz zur Gewinnung von hES-Zellen erfolgt die Herstellung von hiPS-Zellen ohne den Verbrauch von menschlichen Embryonen oder Eizellen und ist in dieser Hinsicht ethisch unbedenklich. Unproblematisch ist die Entwicklung zukünftiger Zelltherapien auf der Grundlage von humanen iPS-Zellen, wobei pluripotente Zellen nur in der Kulturschale vermehrt und für die Herstellung spezialisierter somatischer Zellen und Gewebe verwendet würden. Wichtig ist hierbei, neben der Berücksichtigung des Entwicklungspotenzials der Zell-Linien

(siehe Punkt 3.1), zwischen Herstellung und experimenteller Untersuchung von hiPS-Zellen in vitro und ihrer Verwendung in vivo zu unterscheiden.

In Bezug auf die Verwendung humaner iPS-Zellen sprechen wir die folgenden Empfehlungen aus:

3.1 Die Verwendung von humanen iPS-Zellen sollte neben dem Einsatz in der Grundlagenforschung, der Pharmakologie und Toxikologie auf in-vitro-Verfahren zur Gewinnung spezialisierter Zellen für die Geweberegeneration und Zelltherapie begrenzt werden. Das heißt, dass mit humanen iPS-Zellen keine Aggregationsexperimente nach der „Sandwichtchnik“ (Beier, 2001; Wobus, 2008) durchgeführt werden dürfen, die auf die Erzeugung eines kompletten lebensfähigen Organismus zielen. Grundsätzlich könnten sich weder in vitro befruchtete Eizellen (IVF-Embryonen), noch Kerntransfer-Blastozysten (oder iPS/ES-Zell-Konstrukte) ohne manipulative Eingriffe beziehungsweise Handlungen des Menschen, Implantation in den Uterus und Entwicklung im mütterlichen Organismus zu einem Individuum entwickeln.

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

3.3 Die Stammzellforschung – einschließlich der Arbeiten zur induzierten Pluripotenz und zur Epigenese – ist ein biomedizinisches Forschungsfeld mit weitreichenden und neuartigen Möglichkeiten für die regenerative Medizin und die medizinische Versorgung. Zugleich wird die

Bedeutung kommerzieller Anwendungen deutlich, da dieses Gebiet auch für Firmen, die Zell- und Gewebetransplantate oder Testverfahren für die Pharmakologie und Toxikologie entwickeln, von großer ökonomischer Relevanz sein wird. Daraus folgt, dass diese Forschung in den Grundlagen- und angewandten Gesundheitswissenschaften verstärkter Förderung bedarf. Weiterhin wird deutlich, dass Rahmenbedingungen für eine ökonomische Verwendung von hiPS-Zell-Derivaten für kommerzielle Ziele derzeit noch fehlen.

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

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

3. Themenbereich Gendiagnostik: Molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin

Inhaltsübersicht

| | | |
|-------|---|-----|
| 3.1 | Zieldefinition: Methodik des Berichts und Situationsanalyse | 110 |
| 3.2 | Optionen der molekulargenetischen Diagnostik: Stand des Wissens und technische Entwicklung | 111 |
| 3.2.1 | Genomforschung und Krankheitskonzept | 111 |
| 3.2.2 | Diagnose genetisch (mit-)bedingter Krankheiten | 113 |
| 3.2.3 | Genetische Tests: Technische Perspektiven | 115 |
| 3.2.4 | Anwendungsformen | 123 |
| 3.2.5 | Klinischer Nutzen genetischer Diagnostik | 125 |
| 3.3 | Rechtliche Dimensionen | 128 |
| 3.4 | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der genetischen Diagnostik | 132 |
| 3.4.1 | Darstellung der Problemfelder | 132 |
| 3.4.2 | Daten zu ausgewählten Indikatoren | 139 |
| 3.5 | Kernaussagen und Handlungsbedarf | 164 |
| 3.5.1 | Kernaussagen | 164 |
| 3.5.2 | Handlungsbedarf | 165 |

3. Themenbereich Gendiagnostik: Molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin

3.1 Zieldefinition: Methodik des Berichts und Situationsanalyse

In der ersten Auflage des Gentechnologieberichts aus dem Jahr 2005 wurden die Anwendungen in der Medizin am Fallbeispiel der molekulargenetischen Diagnostik veranschaulicht (Hucho et al., 2005). Darin wurden auch die entsprechenden Grundlagen recht ausführlich dargestellt, die hier nicht wiederholt werden. 2007 erschien der Supplementband „Gendiagnostik in Deutschland“ hierzu, in dem die Indikatoren zur Beurteilung dieses Gebietes – soweit möglich – fortgeschrieben und Themen aufgegriffen wurden, die in dem ersten Band ausgespart blieben, wie die forensische Medizin, die Präimplantationsdiagnostik oder die Frage des genetischen Exzeptionalismus (Schmidtke et al., 2007). Damals wurde noch betont, dass im Gegensatz zur steigenden Anzahl identifizierter Krankheitsgene, die monogen bedingten Krankheiten zu Grunde liegen, die Zahl disponierender Loci für komplexe Krankheiten noch gering ist. Diese Situation hat sich inzwischen grundlegend geändert. Allerdings ist der damit verbundene methodische Aufwand außerordentlich. Die Patientenkohorten und Kontrollen umfassen oftmals weit mehr als 1.000 Individuen, die Zahl der getesteten Marker pro Individuum liegt in der Regel über 100.000. Der prognostische Wert dieser Varianten, die überwiegend die häufigen Krankheiten des höheren Alters betreffen, ist hingegen in den meisten Fällen gering. Allerdings gibt es bereits ein kommerziell ausgerichtetes Diagnostikangebot hierfür. Auch vor diesem Hintergrund kommt dem Gendiagnostikgesetz, das im April 2009 durch den Bundestag verabschiedet wurde, eine wichtige Bedeutung zu.

Der wissenschaftliche Fortschritt auf dem Gebiet der molekulargenetischen Diagnostik hat zudem eine große Anzahl von Varianten aufgedeckt, insbesondere so genannte „copy number variants“, die mehr als 100.000 Basenpaare umfassen können, jede Person betreffen, und auch medizinisch von Relevanz sind. Zugleich zeigen diese Arbeiten, wie unerwartet groß die individuellen Unterschiede auf DNA-Niveau sind. Weisen mehr als 1% der Bevölkerung eine bestimmte Variante auf, bezeichnet man diese als Polymorphismus. Die große Häufigkeit der Polymorphismen kann zufällig („genetic drift“), aber auch evolutionär bedingt sein und auf einen „Selektionsvorteil“ hindeuten, der zumindest in früheren Zeiten von Bedeutung war. Daher zeigen solche Polymorphismen oftmals auch deutliche Häufigkeitsunterschiede zwischen verschiedenen

Bevölkerungsgruppen. Hinzu kommt, dass derartige Polymorphismen im fortpflanzungsfähigen Alter mit einem Vorteil verbunden sein können, im höheren Lebensalter jedoch mit einem Nachteil. Die Häufigkeit erklärt sich dann auch durch die fehlende Selektion gegenüber solchen Genveränderungen, deren gesundheitlichen Nachteile sich erst im späten Lebensalter bemerkbar machen. Zukünftig wird daher die so genannte evolutionäre oder Darwinsche Medizin eine zunehmende Bedeutung erlangen. In der Approbationsordnung, das heißt im Curriculum der Medizinstudierenden, fehlt dieser Aspekt praktisch vollständig.

3.2 Optionen der molekulargenetischen Diagnostik: Stand des Wissens und technische Entwicklung

3.2.1 Genomforschung und Krankheitskonzept

„Nichts in der Biologie macht Sinn, außer im Lichte der Evolution.“ Dieses Credo des bedeutenden Genetikers Theodosius Dobzhansky (1900–1975) kennzeichnet das wissenschaftliche Fundament der gesamten Biologie. Da die Biologie aber zugleich die Grundlage für weite Bereiche der Medizin abgibt, sollte der evolutionären Betrachtungsweise auch eine zentrale Rolle in der Medizin zukommen. Theoretisch trifft dies ohne jede Einschränkung zu, nicht jedoch in praktischer Hinsicht. Es gibt kein Lehrbuch im deutschsprachigen Bereich, das diesem Anspruch nur näherungsweise gerecht wird. Im Herbst 2009 wird jedoch ein Buch hierzu erscheinen, das in allgemein verständlicher Form diese Thematik behandelt (Ganten et al., 2009). Allerdings ist im Bereich der medizinischen Wissenschaft bereits ein grundlegender Wandel eingetreten. So wurde im Rahmen des Humangenomprojektes die Basenabfolge des menschlichen Genoms entschlüsselt. Allein der Vergleich über die Speziesgrenzen hinaus lässt bereits erkennen, welche Sequenzen von Bedeutung sind. Generell gilt hierbei, dass je stärker ein DNA-Abschnitt in der Evolution konserviert wurde, desto wichtiger ist er auch in funktioneller Hinsicht. Seit Beginn des Lebens wurde die DNA-Kontinuität niemals unterbrochen. Nur die evolutionäre Betrachtungsweise macht daher verständlich, weshalb ganz verschiedene Organismen in grundlegenden Eigenschaften übereinstimmen, wie zum Beispiel dem genetischen Code und elementaren Stoffwechselprozessen, der zellulären Organisation und der Steuerung des Entwicklungsgeschehens. Genauso wichtig ist es aber auch, Unterschiede aufzuzeigen, die ebenfalls Folge evolutionären Geschehens sind und zum

Beispiel bei dem Einsatz von Antibiotika unmittelbare therapeutische Konsequenzen haben. Die Anpassungen, die sich zwischen einem Wirt (Mensch) und seinen Symbionten ergeben, sind ebenso Ausdruck historischer Prozesse wie die Beziehung zwischen Wirt und Parasit.

Bei der traditionellen Medizin geht es um die unmittelbaren (proximativen) Krankheitsursachen, die aus der Untersuchung der anatomischen und physiologischen Gegebenheiten resultieren. Im Vordergrund steht die Frage, wie kommt es zu einer Erkrankung (Gegenstand ist der Phänotyp). Die evolutionäre Medizin hingegen sieht den Organismus als das Produkt einer drei Milliarden Jahre langen Geschichte an und fragt, warum tritt diese Krankheit bei dieser Person zu diesem Zeitpunkt auf (Gegenstand ist der Genotyp). Beide Sichtweisen ergänzen sich. Die Antworten der evolutionären Medizin reichen jedoch tiefer, da es hier um die grundlegenden (ultimativen) Krankheitsursachen geht (Sperling, 2000). Aus einer derartigen evolutionären Betrachtungsweise resultiert ein neues Verständnis von Krankheit, wie die folgenden Beispiele illustrieren sollen.

Bei den monogen bedingten Krankheiten, die bisher im Mittelpunkt des Gentechnologieberichtes standen, handelt es sich in der Regel um seltene Krankheiten, die sich in den meisten Fällen bis zur Pubertät manifestieren. Danach überwiegen die komplexen oder multifaktoriell bedingten Krankheiten. Dazu zählen die Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes oder die Psychosen, von denen jeweils einige % der Bevölkerung betroffen sind. In diesen Fällen liegen häufig genetische Polymorphismen oder Varianten vor, die im Zusammenspiel mit anderen Faktoren genetischer und umweltbedingter Art zu der jeweiligen Krankheit führen. Die Polymorphismen zählen zur „normalen Variabilität“ des Erbgutes, denen unter anderen Umweltverhältnissen durchaus ein Vorteil zukommen konnte. So muss man bedenken, dass der Mensch die weitaus längste Zeit seiner Stammesgeschichte nomadisch als Jäger und Sammler lebte und seine genetische Ausstattung daher auch primär diesen Lebensumständen angepasst ist. Damals gab es kein Überangebot an Nahrung, keinen Bewegungsmangel und keine Verführung durch das Rauchen. In dieser Hinsicht herrschten im Nachkriegsdeutschland natürlichere Lebensbedingungen, und es ist kein Zufall, dass damals der Typ II-Diabetes (Altersdiabetes) und die Adipositas nur eine ganz untergeordnete Rolle gegenüber heute spielten. Es kommt jedoch ein weiterer Aspekt hinzu. Die Selektion spielt bei spät-manifesten Krankheiten, die sich nach Abschluss der Reproduktionsphase manifestieren, kaum eine Rolle. Es kann daher sein, dass sich ein bestimmter Polymorphismus in der Jugend positiv, im Alter hingegen nachteilig auswirkt. Auch wenn der Nachweis dafür naturgemäß nicht leicht zu führen ist. Beispiele hierfür finden sich unter dem Schlagwort „antagonistische Pleiotropie“.

So, wie sich die Menschen äußerlich unterscheiden, sind sie aufgrund dieser Polymorphismen auch hinsichtlich ihrer physiologischen Eigenschaften verschieden. Dieses auf Garrod (1909) zurückgehende Konzept der biochemischen (heute würden wir sagen genetischen) Individualität begreift Krankheit nicht einfach als Gegensatz zu Gesundheit sondern als Störung eines homeostatischen Netzwerkes, welches das Ergebnis eines langen evolutionären Prozesses ist. Die Veränderung eines Gens betrifft dabei nur eine Komponente dieses stark gepufferten Systems, dessen Eigenschaft es gerade ist, nachteilige Auswirkungen zu kompensieren. Entsprechend variabel ist die individuelle Reaktion auf derartige Veränderungen, entsprechend individuell sollte die medizinische Betreuung sein. Diese Sichtweise impliziert zugleich, dass Krankheit eine wesentliche zeitliche Komponente aufweist: Bei gegebener Veranlagung kann durch geeignete präventive Maßnahmen eine Manifestation unter Umständen ganz vermieden werden. In diesem Fall wird nicht der Kranke sondern der Gesunde untersucht und beraten (präventive Medizin).

Die Auswirkungen dieses Denkansatzes auf die Medizin werden weitreichend sein. Die bisherige phänomenologische Einteilung der Krankheiten im Sinne der Oslerschen (1892) Vorgehensweise nach Manifestationsalter, Geschlecht beziehungsweise betroffenem Organsystem, wird durch eine zunehmend ätiologisch orientierte Klassifikation ergänzt werden, die zugleich eine ganzheitlichere Betrachtungsweise des Krankheitsgeschehens bedingt. Eine solche molekulare Pathologie könnte die von Virchow im 19. Jahrhundert formulierte „Cellularpathologie“ als Grundlage einer allgemeinen, fachübergreifenden Krankheitslehre ergänzen oder sogar ablösen.

3.2.2 Diagnose genetisch (mit-)bedingter Krankheiten

Derzeit (Mai 2009) sind etwa 2.000 Gene mit Krankheitswert identifiziert. In einer Sammlung von Artikeln zum Thema „Genes and Disease“¹ werden Informationen zu allen kartierten humanen krankheitsrelevanten Genen gesammelt. Es finden sich hier Informationen zu Krankheit, Gensequenz, Genetik, Literatur sowie Patienteninformationsseiten. Ein alphabetischer Katalog für seltene genetisch bedingte Krankheiten bei Kindern ist der „Rare Disease Catalogue“.² Die Datenbank „Orphanet“ ist die zentrale europäische Plattform seltener Erkrankungen und wendet sich primär an Betroffene und die betreuenden Ärzte. In der „Human

1 www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View.ShowSection&rid=gnd.preface.91 [18.06. 2009].

2 <http://mccr2.med.nyu.edu/murphp01/disease.htm> [18.06. 2009].

Gene Mutation Database“ sind gegenwärtig mehr als 85.000 Mutationen gelistet, im Januar 2003 waren es 32.000 (Tabelle 1). Eine aktuelle Übersicht der verschiedenen Varianten mit Krankheitswert findet sich bei Orr/Channock (2008).

Tabelle 1: Anzahl unterschiedlicher Mutationen, die in der „Human Gene Mutation Database“ aufgeführt sind

| Art der Mutation | Anzahl Einträge |
|--|-----------------|
| Missense/Nonsense M. | 48.343 |
| Spleiß-Mutation | 8.219 |
| regulatorische Mutationen | 1.400 |
| kleine Deletionen (< 20 Bp) | 13.628 |
| kleine Insertionen (< 20 Bp) | 5.567 |
| kleine Indels (Insertionen + Deletionen) | 1.244 |
| größere Deletionen | 5.158 |
| größere Insertionen | 1.003 |
| komplexe Umbauten | 736 |
| veränderte Repeatzahl | 260 |
| Gesamtzahl | 85.558 |

Quelle: www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php, Stand März 2009.

Hier soll nur darauf hingewiesen werden, dass eine fehlerhafte Befunderhebung, -interpretation oder -bewertung in der genetischen Diagnostik oftmals genauso schwerwiegende Probleme bereiten kann wie eine falsche Therapie. Ein eindeutiger klinisch-genetischer Befund erspart den Betroffenen hingegen oftmals eine größere Anzahl – zum Teil invasiver – weiterer diagnostischer Maßnahmen und kann als Grundlage eines rationalen Therapieansatzes dienen. Dies unterstreicht auch die Bedeutung einer fachlich adäquaten Beratung und Betreuung der Patientinnen und Patienten.

Bei den multifaktoriellen oder komplexen Krankheiten ist die Ätiologie komplex, da neben einer genetisch bedingten Komponente, häufig in Form der gemeinsamen Wirkung mehrerer

Gene, noch Umweltfaktoren an der Krankheitsmanifestation beteiligt sind. Man muss davon ausgehen, dass jeder Mensch genetische Prädispositionen für mehrere dieser Krankheiten in seinem Erbgut aufweist.

3.2.3 Genetische Tests: Technische Perspektiven

Die technischen Innovationen bei den molekulargenetischen Nachweismethoden sind atemberaubend und können hier nur ausschnittsweise behandelt werden. Durch den Einsatz hochauflösender DNA-Chips wurde es möglich, mehr als 500.000 genetische Marker in einem einzigen Experiment zu typisieren. Damit lassen sich auch DNA-Varianten nachweisen, die mindestens 1 kb lang sind und in unterschiedlicher Kopienzahl vorliegen, so genannte „gene copy number variants“ (CNVs). Noch vor wenigen Jahren waren sie unbekannt. Heute wissen wir, dass jeder Mensch eine Reihe derartiger Varianten aufweist, die spezifisch für ihn sind und auch eine Disposition für bestimmte Krankheiten bedeuten können. Wieder andere Chips können herangezogen werden, um das DNA-Methylierungsmuster zu bestimmen oder auf RNA-Ebene die Expression sämtlicher Gene eines Gewebes zu ermitteln.

Intensiv wird heute daran gearbeitet, das gesamte Proteom eines Gewebes, also dessen primäre Genprodukte und eigentliche Funktionsträger, zu bestimmen. Allerdings stellt die Zuordnung 1 Gen – 1 mRNA – 1 Protein hierbei eine starke Vereinfachung dar. In vielen Fällen wird durch differenzielles Spleißen ein Gen in verschiedene reife RNAs überschrieben, die entsprechend in unterschiedliche Proteine übersetzt und durch posttranslationale Modifikation weiter abgewandelt werden. Erst diese modifizierten Proteine sind die biologisch aktiven Produkte. Man erkennt hieran die Zunahme an Komplexität, wenn man von der DNA (RNA)-Ebene zu jener der Proteine übergeht. Dabei sind quantitative Unterschiede noch nicht einmal berücksichtigt, geschweige denn die Wechselwirkungen verschiedener Proteine miteinander. Zukünftig wird es darum gehen, die komplexen genetischen Netzwerke besser zu verstehen. Dies erfordert ganz neue konzeptionelle Ansätze, die mit den Begriffen „Systemanalyse“ und „theoretische Biologie“ gekennzeichnet werden.

Parallel hierzu erfährt auch die Chromosomendiagnostik eine tiefgreifende Veränderung. Während die klassische Karyotypanalyse, das heißt die lichtmikroskopische Untersuchung von

Chromosomen, eine Auflösung von etwa fünf bis zehn Millionen Basenpaaren zeigt, erlaubt die Chip-Diagnostik (Array-CGH) eine um das mehr als Hundertfache gesteigerte Auflösung, ohne dass die Zellen kultiviert werden müssen und mit der Option, das Verfahren weitgehend zu automatisieren. Allerdings lassen sich mit dieser Methode keine balancierten Chromosomenveränderungen erkennen. In der durchschnittlichen Bevölkerung kommen diese bei etwa 1/2.000 Kindern vor, und gehen oft mit einem hohen Risiko für kranke (genetisch unbalancierte) Nachkommen einher; in seltenen Fällen führen sie auch selbst zu genetisch bedingten Krankheiten. Bei der übergroßen Mehrheit aller anderen klinisch relevanten Chromosomenveränderungen liegen jedoch solche genomische Imbalancen vor, die mittels hochauflösender Array-CGH diagnostiziert werden können. Inzwischen zeigte sich auch, dass mit diesen Chips bei monogenen und komplexen Krankheiten ebenfalls viele, offenbar klinisch relevante, genomische Imbalancen gefunden werden, die nicht selten auf Neumutationen beruhen und die Bedeutung der Chips für die klinisch-genetische Diagnostik eindrucksvoll belegen. Bisher ist die Array-CGH jedoch noch deutlich teurer als die konventionelle Karyotypisierung. Es ist aber zu erwarten, dass in den kommenden Jahren diese Technologie die konventionelle Karyotypanalyse weitgehend ersetzen wird.

Auf dem Gebiet der DNA-Sequenzierung steht ein Paradigmenwechsel bevor, der nicht nur die Genomforschung, sondern weite Bereiche der Lebenswissenschaften grundlegend verändern wird. Dies wird weitreichende Konsequenzen für die Diagnose und Prävention von Krankheiten, die Organisation des Gesundheitswesens und nicht zuletzt für die pharmazeutische Industrie haben.

In methodischer Hinsicht beruhte die bisherige DNA-Diagnostik in der Regel auf der Amplifikation einzelner DNA-Abschnitte mit Hilfe der so genannten Polymerase-Kettenreaktion und der anschließenden Sequenzierung der Fragmente. Diese von Sanger entwickelte (Dideoxynukleotid-)Methode zur DNA-Sequenzierung ist seit 30 Jahren weltweit als Standard etabliert. Durch „Sanger-Sequenzierung“ von DNA-Abschnitten vieler verschiedener Menschen gelang es im Rahmen des internationalen Genomprojekts, die Struktur des menschlichen Erbguts, das 3,2 Milliarden DNA-Bausteine umfasst, aufzuklären. Dafür wurden insgesamt circa drei Milliarden US\$ aufgewendet. Die erste zusammenhängende Sequenz eines einzelnen Menschen (Levy et al., 2007) wurde ebenfalls mit Hilfe dieser Methode ermittelt und kostete immerhin noch

cirka 100 Millionen US\$ (Wheeler et al., 2008). In den vergangenen zwei Jahren wurden jedoch mehrere neue Sequenziersysteme eingeführt, welche die Kapazität der „Sanger-Sequenzierung“ weit in den Schatten stellen.³ Diese Systeme „der nächsten Generation“ erreichen ihren hohen Durchsatz durch parallele Sequenzierung von Millionen verschiedener Fragmente der untersuchten DNA. Aus den resultierenden, meist kurzen überlappenden Sequenzabschnitten wird anschließend mit Computerunterstützung die Gesamtsequenz der untersuchten DNA ermittelt, was sehr viel einfacher ist, wenn man deren Grundstruktur bereits kennt (ausführlicher dargestellt von Bentley, 2006). Sequenzen, von denen es im Genom viele identische Kopien gibt, lassen sich auf diese Weise jedoch nicht eindeutig zuordnen. Diese Art der Resequenzierung eignet sich daher in der Regel nicht für hochrepetitive Sequenzen; allerdings geht man davon aus, dass die funktionelle Bedeutung solcher Sequenzen, die etwa 50 % des menschlichen Genoms ausmachen, gering ist.

Im April 2008 wurde die Sequenz des Genoms von Watson publiziert (Wheeler et al., 2008), das erste menschliche Genom, welches mit Hilfe eines Systems der „nächsten Generation“ (454/Roche) ermittelt wurde, unter Verwendung der publizierten menschlichen DNA-Sequenz als Orientierungshilfe für die Verknüpfung der kurzen Sequenzfragmente. Die Kosten hierfür wurden auf weniger als eine Million US\$ geschätzt. Mit Hilfe konkurrierender Systeme (Solexa/Illumina; SOLiD/ABI) müssten sogar 100.000 US\$ für eine (Re-) Sequenzierung des menschlichen Genoms ausreichen, und bei Fortschreibung des Trends zur Kostenreduktion sollte es bereits in wenigen Jahren möglich sein, das menschliche Genom für 1.000 US\$ zu (re)sequenzieren. Allerdings wird sich dieses Ziel nicht mit den bereits existierenden Systemen erreichen lassen, obwohl deren Entwicklungspotenzial noch keineswegs ausgeschöpft ist. Zurzeit sind jedoch noch wesentlich schnellere, auf anderen Verfahren basierende Systeme in Entwicklung, denen man zutraut, die 1.000 US\$-Grenze schon im Jahre 2010 zu unterbieten.

Das gemeinsame Prinzip dieser „übernächsten“ Sequenziersysteme ist die fortschreitende Miniaturisierung, die es ermöglicht, viele Sequenzierreaktionen parallel auf engstem Raum ablaufen zu lassen, bei geringen Reaktionsvolumina und hohen Reaktionsgeschwindigkeiten. Die von zwei amerikanischen Firmen (Visigen und Pacific Biosciences) entwickelten Technologien basieren auf der Immobilisierung einzelner DNA-Polymerase-Moleküle auf festen Oberflächen sowie Verfahren,

3 Vertrieben von 454/Roche, Solexa/Illumina und Agencourt/ABI; ein noch leistungsfähigeres System (Helicos) steht kurz vor der Einführung.

um den Einbau einzelner (gamma-Phosphat-markierter) Nukleotide in die DNA sichtbar zu machen. Im Gegensatz zu den bereits kommerziell angebotenen Verfahren verspricht dieses Prinzip eine fortlaufende, nicht durch Waschvorgänge unterbrochene, massiv parallele Sequenzierung und damit einen erheblich reduzierten Verbrauch an modifizierten DNA-Bausteinen und Chemikalien. Überdies sollten sich dadurch besonders lange Sequenzen erzeugen lassen, was deren Zuordnung sehr erleichtern und nicht nur die Re-Sequenzierung bekannter Genomabschnitte, sondern auch die nahezu lückenlose Sequenzierung unbekannter Genome erlauben wird. Eine dieser Firmen (Pacific Biosciences) hat angekündigt, ihr besonders weit entwickeltes System bereits in zwei Jahren auf den Markt zu bringen und damit die Kosten für die Sequenzierung des menschlichen Genoms nochmals um zwei Größenordnungen zu reduzieren.

Die DNA-Sequenzierung mit Hilfe von Nanoporen scheint ein noch größeres Einsparpotenzial zu bieten, da sie nicht auf modifizierte DNA-Bausteine oder andere markierte Chemikalien angewiesen ist. Untersuchungen einer englischen Firma (Oxford Nanopore Technologies) zielen darauf, DNA-Fragmente beim Passieren von (biologischen) Nanoporen anhand von Veränderungen des elektrischen Stromflusses zu sequenzieren. Noch einen Schritt weiter geht eine amerikanische Forschergruppe (Harvard Nanopore Group), die plant, DNA-Fragmente mit Hilfe von Nanoröhrchen aus Kohlenstoff auszurichten und durch eine Art „Tunneling-Mikroskopie“ zu sequenzieren. Nach Einschätzung dieser Gruppe wird diese Methode im Jahre 2013 einsatzbereit sein und die Sequenzierungskosten weiter verringern, auf 100 oder später nur 10 US\$ für das gesamte menschliche Genom.

Mittels der Re-Sequenzierung vollständiger menschlicher Genome wird ein Nachweis praktisch aller Unterschiede in der DNA-Sequenz von Patientinnen und Patienten und gesunden Kontrollpersonen möglich werden. Allerdings sind die meisten Sequenzvarianten offenbar funktionell neutral, also für die Entstehung von Krankheiten ohne Bedeutung. Soweit wir heute wissen, gilt dies sowohl für die große Mehrheit der so genannten Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), die auf dem Austausch einzelner DNA-Bausteine beruhen, als auch für submikroskopische Strukturveränderungen von Chromosomen. Die Auswertung der Genomsequenzen von Watson und Venter (Levy et al., 2007; Wheeler et al., 2008) hat gezeigt, dass die menschliche Genomvariabilität noch größer ist als bereits angenommen, und jüngste Untersuchungen belegen, dass dies nicht nur für SNPs, sondern auch für kleine Chromosomenumlagerungen zutrifft (Kidd et al., 2008).

Eine der wichtigsten Herausforderungen wird es daher sein, die pathogenetisch wichtigen Sequenzveränderungen inmitten von vielen funktionell unbedeutenden Varianten zu identifizieren. Das von Durbin organisierte, von großen internationalen Genomforschungszentren⁴ und drei Herstellern von „Next Generation“-Sequenziersystemen⁵ getragene „1.000 Genome Project“⁶ hat die Sequenzierung von 1.000 Genomen gesunder Individuen zum Gegenstand, welche verschiedene menschliche Populationen repräsentieren.⁷ Diese Untersuchungen werden schätzungsweise 50 Millionen US\$ kosten, sollen innerhalb von drei Jahren abgeschlossen sein und versprechen neben tiefen Einblicken in die Verwandtschaftsbeziehungen der heute existierenden Bevölkerungsgruppen eine erste Bestandsaufnahme der normalen Variabilität des menschlichen Genoms. Allerdings sieht diese Studie keine Erfassung phänotypischer Merkmale oder klinischer Daten vor, weshalb sie sich nicht für die Suche nach krankheitsrelevanten Genomveränderungen eignet.

Der Abgleich genomischer Sequenzvarianten mit möglichst vollständig erfassten phänotypischen und anamnestischen Daten ist demgegenüber das erklärte Ziel des von Church (Harvard Medical School, Boston, USA) propagierten „Personal Genome Projects“.⁸ Im Rahmen dieses ambitionierten Vorhabens soll die Sequenz aller Protein-kodierenden Abschnitte im Genom von 100.000 Freiwilligen bestimmt werden. Unter Verwendung neuer, aber noch nicht vollständig ausgereifter Anreicherungsverfahren sollte es bereits heute möglich sein, alle kodierenden Sequenzen des menschlichen Genoms für wenige Tausend US\$ zu isolieren und zu sequenzieren. Rapide weiter sinkende Kosten für die Sequenzierung werden die Beschränkung auf kodierende Anteile des Genoms schon in wenigen Jahren überflüssig machen.

Aufgrund des enormen Umfangs dieser Studie kann man erwarten, dadurch eine Vielzahl von Sequenzvarianten zu identifizieren, die mit verschiedenen phänotypischen Merkmalen der Probanden korreliert sind, einschließlich häufiger Krankheiten, obwohl diese Studie nicht primär auf die Erkennung von Risikofaktoren für komplexe Krankheiten angelegt ist. Ein ungelöstes

4 Wellcome Trust Sanger Centre (Großbritannien); Beijing Genome Center Shenzhen (China); Baylor College of Medicine, Houston; BROAD Institute, Cambridge, Mass.; Washington University School of Medicine, St. Louis (alle USA).

5 Roche, Applied Biosystems und Illumina.

6 www.1000genomes.org [18.06. 2009].

7 Diese Kohorte schließt 270 Probanden afrikanischer, europäischer und chinesisch-japanischer Abstammung des so genannten HapMap-Projekts ein.

8 www.personalgenomes.org [18.06. 2009].

Problem dabei ist jedoch der Datenschutz: Selbst die Organisatoren dieses Vorhabens sehen sich außerstande, den geplanten 100.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern strikte Vertraulichkeit im Umgang mit den erfassten klinischen Daten und den Ergebnissen der Genomsequenzierung zu garantieren. Die geplante Beschränkung auf freiwillig Teilnehmende mit ausreichenden genetischen Kenntnissen, um die Implikationen eines Bekanntwerdens ihrer Daten ermessen zu können, löst dieses Problem nicht, da diese Informationen auch für Familienangehörige relevant sind, zum Beispiel für Eltern und Kinder der Probanden, mit denen sie die Hälfte ihrer Erbanlagen teilen.⁹

Zweifellos ist die Erforschung der normalen Variabilität des menschlichen Genoms aus verschiedenen Gründen interessant. Gleiches gilt für die Suche nach genetischen Faktoren, welche für phänotypische Variabilität gesunder Menschen (mit)verantwortlich sind. Allerdings erscheint es derzeit sinnvoller und aus ethischer Sicht weniger problematisch, die vorhandenen Mittel und Sequenzierkapazitäten gezielt für die Aufklärung der molekularen Ursachen monogener bedingter Krankheiten und die Identifizierung genetischer Risikofaktoren für komplexe Krankheiten einzusetzen. Ein kürzlich von europäischen Forschern vorgeschlagenes Projekt¹⁰ zielt genau in diese Richtung, bisher als weltweit einziges Vorhaben seiner Art. Wie im bereits erwähnten „1.000-Genom-Projekt“ sollen im Rahmen dieses Vorhabens 1.000 menschliche Genome sequenziert werden, jedoch steht dabei die Aufklärung von Krankheiten im Mittelpunkt. Zunächst ist an die Untersuchung von jeweils 100 Patientinnen und Patienten mit zehn verschiedenen häufigen Krankheiten gedacht. Allerdings ist es zweifelhaft, ob die Untersuchung derartig kleiner Kohorten zur Erkennung der genetischen Risikofaktoren für komplexe Krankheiten ausreichen wird.

Die systematische Genomsequenzierung ist die Strategie der Wahl, um Einblicke in die Ätiologie genetisch (mit)bedingter Krankheiten zu gewinnen, die betreffenden pathogenetischen Mechanismen aufzuklären und therapeutische Ansatzpunkte zu finden. Die sich daraus ergebenden Erkenntnisse sind nicht nur für die Krankenversorgung, sondern auch für die Entwicklung von Medikamenten von großem Interesse. Nachdem die Aufklärung der Grundstruktur des menschlichen Genoms weitgehend ohne deutsche Beteiligung stattgefunden hat,

9 Diese und ähnliche Probleme im Zusammenhang mit der Etablierung und Nutzung großer genomischer Biobanken werden von Greely (2007) ausführlicher diskutiert.

10 EUVADIS (Investigating EUropean Profiles of Structural and Sequence VAriation of the Human Genome in DISease). Unter: www.esf.org/activities/eurobiofund/eurobioforum-2008/euvadis.html [18.06.2009].

sollte Deutschland bei der Erforschung der krankheitsrelevanten Variabilität des menschlichen Genoms nicht erneut abseits stehen.

In diesem Zusammenhang ist ein Hinweis auf die überragende Bedeutung von Biobanken angezeigt. Es werden darunter Sammlungen von Proben menschlicher Körpersubstanzen, wie Zellen, Gewebe, Blut oder DNA-Proben verstanden, die mit personenbezogenen Daten verknüpft sind beziehungsweise verknüpft werden können. Seit mehr als 100 Jahren gibt es eine praktisch unüberschaubare Anzahl von Sammlungen menschlicher Körpermaterialien für medizinische Forschungszwecke.

Die folgende Zusammenstellung listet einige wichtige Anwendungen von Biobanken für medizinisch-genetische Untersuchungen, die auch als Entscheidungsgrundlage für Priorisierung und Rationierung im Gesundheitssystem dienen können:

- ▶ zur Identifizierung von Genen mit Krankheitswert
- ▶ zur Ermittlung der Prävalenz genetisch (mit)bedingter Krankheiten
- ▶ zur Unterscheidung zwischen pathogenetisch relevanten von neutralen DNA Sequenzvarianten der Keimbahn und somatischer (Krebs-)Zellen
- ▶ zur Untersuchung der Wirkung von Umwelttoxinen/Pharmaka in Abhängigkeit vom jeweiligen Genotyp
- ▶ zur Überprüfung des therapeutischen Erfolges einer Medikation in Abhängigkeit von der genetischen Konstitution

Die in diesem Zusammenhang bestehenden rechtlichen Regelungen sind im Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften aufgeführt (Hucho et al., 2005), wovon hier nur die wichtigsten Aspekte genannt werden:

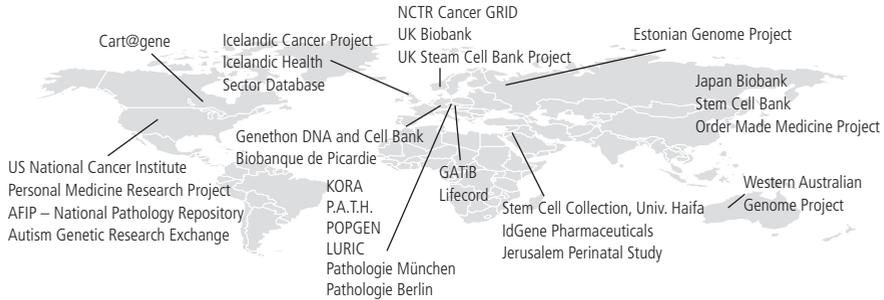
- ▶ Für den Aufbau einer Biobank ist keine generelle Genehmigungspflicht erforderlich. Anonymisierte Daten werden vom Datenschutzrecht nicht erfasst. Gegen den erklärten Willen des Spenders dürfen seine Proben und Daten aber nicht genutzt werden.
- ▶ Nicht eindeutig ist die Rechtslage hinsichtlich der Nutzung derjenigen Proben, die im Rahmen einer Behandlung gewonnen wurden. Eine längere Aufbewahrung und Nutzung für anfangs nicht bestimmte Forschungszwecke betrifft eine rechtliche Grauzone.

- ▶ Da die Entnahme von Material aus dem menschlichen Körper ein Eingriff in dessen Integrität ist, besteht dafür auf der einfachgesetzlichen Ebene sowohl ein zivilrechtlicher Schutz nach § 823 Abs. 1 BGB wie ein strafrechtlicher nach §§ 223 ff. StGB. Für die Rechtfertigung des Eingriffs muss ein „informed consent“ vorliegen.
- ▶ Zeitlich unbefristete, nicht zweckgebundene Einwilligungen des Spenders (Blanko-einwilligungen) sind nach geltendem Recht ebenfalls eine Grauzone. Anzustreben ist eine klare Rechtsgrundlage, die eine umfangreiche Nutzung für noch unbestimmte Forschungen mit anonymisierten beziehungsweise codierten Proben ermöglicht.

Die Abbildung 1 vermittelt eine globale Übersicht großer Biobanken. Die folgende Zusammenstellung weist auf einige leicht zugängliche Dokumente dazu, die über das Internet erhältlich sind:

- ▶ Sammlung und Speicherung biologischer Daten und Materialien (www.ethikrat.org/themen/biobanken.html [18.06. 2009])
- ▶ Biobanken für die Forschung. Stellungnahme (www.ethikrat.org/themen/pdf/Stellungnahme_Biobanken.pdf [18.06. 2009])
- ▶ Nationaler Ethikrat. Wortprotokoll. Niederschrift über die Jahrestagung zum Thema Biobanken. (www.ethikrat.org/texte/pdf/Jahrestagung_2002_Wortprotokoll.pdf [18.06. 2009])
- ▶ Gemeinsame Veranstaltung des Nationalen Ethikrates und der Human Genetics Commission. Die Einrichtung von Biobanken für die medizinische Forschung: Ethische, juristische und soziale Aspekte (www.ethikrat.org/veranstaltungen/sonstige/uk_2003-09-10.htm [18.06. 2009])
- ▶ Gutachtliche Stellungnahme der Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“ des Deutschen Bundestages (http://ec.europa.eu/research/biosociety/pdf/german_statement_modern_medicine.pdf [18.06. 2009])
- ▶ Zusammenfassung: Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission. Die (Weiter-) Verwendung von menschlichen Körpermaterialien für Zwecke medizinischer Forschung (www.zentrale-ethikkommission.de/page.asp?his=0.1.22 [18.06. 2009])
- ▶ Datenschutz und Medizin. Gendateien und Genomanalysen (<https://www.datenschutzzentrum.de/medizin/genom/index.htm> [18.06. 2009])

Abbildung 1: Globale Übersicht von Biobanken



Quelle: Sperling, 2007:2.

Der Zugang zu Proben menschlicher Körpersubstanzen, die mit personenbezogenen Daten verknüpft werden können, ist im Interesse der Betroffenen unverzichtbar und zugleich eine wichtige Voraussetzung medizinisch-genetischer Grundlagenforschung. In den meisten Fällen reichen pseudonymisierte Proben aus, um die Analyse erfolgreich durchzuführen. Welche Untersuchungen an den Proben später einmal erforderlich sein können, lässt sich kaum vorhersehen, was bei jeder gesetzlichen Regelung mitbedacht werden sollte.

Im Rahmen der Verbrechensbekämpfung liegen bereits umfangreiche Datensätze vor, allerdings mit erheblichen Unterschieden zwischen den einzelnen Staaten der Europäischen Union. Auch die rechtlichen Voraussetzungen hierfür sind sehr unterschiedlich. Mit dem Vertrag von Prüm von 2005 haben einzelne EU-Mitgliedstaaten (Deutschland, Frankreich, Spanien, die Niederlande und Österreich) vereinbart, sich zur Verbrechensbekämpfung gegenseitig Zugriff auf polizeiliche Datensammlungen zu ermöglichen, wobei dieser Vertrag nach dem Willen der Sicherheitspolitiker auf alle EU-Staaten ausgedehnt werden soll (Bühl, 2009). Dies setzt ein einheitliches Datenschutzniveau voraus, das jedoch noch nicht in Sicht ist. Ebenso wird auch im Rahmen der G8-Staaten über eine Vernetzung von DNA-Datenbanken diskutiert. Allerdings weichen die Standards hierfür, zum Beispiel in den USA, noch erheblich von den in Deutschland geltenden ab.

3.2.4 Anwendungsformen

In der folgenden Übersicht sind die Typen und möglichen Anwendungsformen der (molekular)genetischen Diagnostik dargestellt. Wir haben vier Gruppen unterschieden:

Tabelle 2: Typen und mögliche Anwendungsformen (molekular)genetischer Diagnostik

| Diagnostische Tests | |
|---|---|
| - bei Verdacht auf genetisch (mit) bedingte Krankheiten | Medizinischer Standardfall: Die Diagnostik betrifft klinisch auffällige Individuen und dient der Aufklärung der Krankheitsursache. Sie kann zur Stellung einer individuellen Prognose und gegebenenfalls einer gezielten Therapie führen sowie in der genetischen Familienberatung zur Aufklärung über Risiken für die Nachkommen dienen. |
| - bei Abstammungsgutachten | Hierzu zählen vor allem Vaterschaftstests sowie Verwandtschaftstests für die Ausländerbehörden, aber auch genealogische Untersuchungen, vor allem mit linear vererbten Markern (Y-chromosomale und mitochondriale DNA) |
| - in der forensischen Medizin | Die wichtigsten Untersuchungen betreffen biologische Spuren und deren Zuordnung zu Personen, um schwere Straftaten aufzuklären oder unbekannte Tote zu identifizieren, wobei die Identifizierung der Opfer von Massenkatastrophen (Naturereignisse, Terroranschläge) und Kriegen eine immer größere Rolle spielt. |
| Prädiktive Diagnostik | Untersuchungen an gesunden Personen, die genetisch bedingt mit dem Risiko zukünftiger Erkrankung (bei sich selbst oder ihren Kindern) rechnen müssen |
| - zukünftig ausbrechende Krankheiten | Untersucht werden meist Familienangehörige von Personen, die von einer im späteren Erwachsenenalter ausbrechenden, dominanten Krankheit betroffen sind, die (z. B. Chorea Huntington, erbliche Tumordisposition). Die Getesteten erhalten Informationen über das Risiko (die Wahrscheinlichkeit), selbst einmal von dieser Krankheit betroffen zu sein. |
| - pharmakogenetische Diagnostik | Suche nach genetisch bedingten Varianten des Stoffwechsels, die dazu führen, dass die Betroffenen auffällig reagieren bzw. ein besonderes Risiko tragen, wenn sie bestimmten Stoffen (Arzneimitteln, Narkotika, auch Arbeitsstoffen) ausgesetzt werden. |
| - heterozygote (rezessive) Krankheitsanlagen | Die Untersuchung ist im weiteren Sinne ebenfalls prädiktiv. Sie erfasst Gesunde, die selbst nicht betroffen sein können, für deren Nachkommen aber ein Risiko besteht, falls auch der Partner Träger der Anlage ist. |
| Vorgeburtliche Diagnostik | Untersuchungen vor oder während der Schwangerschaft, die dem Nachweis oder Ausschluss erblich bedingter Erkrankungen oder Behinderungen des zukünftigen Kindes dienen |
| - Pränataldiagnostik (PND) | Invasive Diagnostik an Chorionzotten (10.–12. Schwangerschaftswoche, SSW), Amniozyten (ca. 16. SSW) oder fetalem Blut (ab 20. SSW). Erwähnt werden soll auch die nicht-invasive Diagnostik durch Ultraschall oder von Indikatoren aus dem mütterlichen Blut, die bei auffälligem Befund oftmals eine Absicherung durch eine invasive Diagnostik nach sich ziehen. Bei positivem Befund kann die Entscheidung über einen Schwangerschaftsabbruch anstehen. |
| - Präimplantationsdiagnostik (PID) | Untersuchungen am Embryo (Blastomeren im 8-/16-Zellstadium) oder an den Polkörperchen der Eizelle. Die Diagnostik setzt die Verfahren der künstlichen Befruchtung voraus. Embryonen, die Anlagen für eine genetisch bedingte Krankheit des Kindes tragen bzw. für ein frühzeitiges Absterben während der Schwangerschaft, können von der Einpflanzung ausgeschlossen werden. |
| Reihenuntersuchungen (Screenings) | Die Diagnostik wendet sich an ganze Kollektive, also Bevölkerungsgruppen. Ein Beispiel für Reihenuntersuchungen mit genetischer Diagnostik ist das Neugeborenencreening. Es basiert auf der Analyse der Genprodukte und stellt daher im eigentlichen Sinne keinen Gentest dar. In einigen Ländern finden Untersuchungen auf Anlageträgerschaft (Heterozygotenscreening) als Grundlage für eine Beratung statt, z. B. bei der Familienplanung. |

Die in der Übersicht benutzten Unterscheidungen sind nicht trennscharf. Auch die vorgeburtliche Diagnostik hat prädiktiven Charakter, wenn sie Anlagen für Krankheiten erfasst, die sich erst später im Leben des zukünftigen Kindes manifestieren.

3.2.5 Klinischer Nutzen genetischer Diagnostik

Wie generell in der Medizin müssen auch für die genetische Diagnostik, der Nutzen für den Patienten und alternative diagnostische Methoden berücksichtigt und letztlich auch bezüglich der anfallenden Kosten bewertet werden. Zunächst ist daher zu definieren, welche Mutationen unter welchen Bedingungen für eine Krankheit beziehungsweise ihre Diagnose relevant sind. Dabei sind die Bemessungskriterien der analytischen und klinischen Validität allgemeingültig, die Bewertung des klinischen Nutzens genetischer Diagnostik ist jedoch in hohem Maße abhängig von

- ▶ der spezifischen klinischen Fragestellung,
- ▶ dem jeweiligen klinischen „Setting“ (diagnostisch – prädiktiv),
- ▶ den Ressourcen und Prioritätensetzungen,
- ▶ den ethischen, rechtlichen und sozialen Faktoren.

Gestützt auf die Vorarbeiten auf europäischer Ebene¹¹ hat die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) eine Arbeitsgruppe eingesetzt, die Indikationskriterien zur Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens genetischer Diagnostik für 100 besonders häufige Krankheiten erarbeiten soll. Die folgende Liste gibt eine Auswahl relativ häufiger monogen bedingter Krankheiten wieder, für die bereits Indikationskriterien verabschiedet wurden beziehungsweise in Bearbeitung sind (Stand August 2008).

11 www.eurogentest.org [18.06.2009].

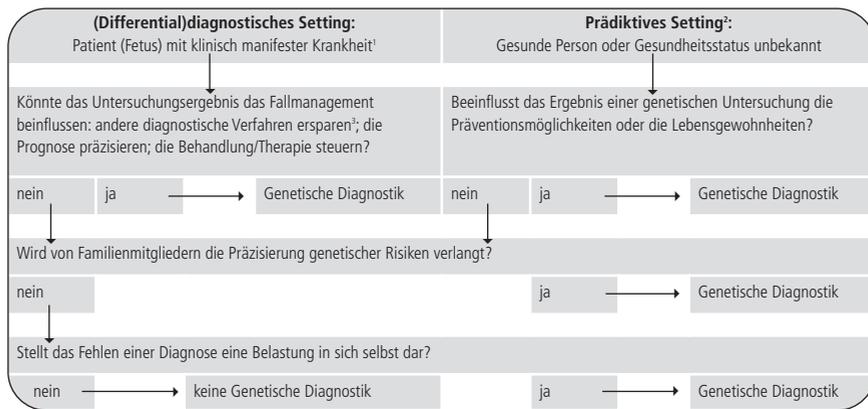
Tabelle 3: Liste von Krankheiten, für die Indikationskriterien für genetische Diagnostik verabschiedet wurden bzw. in Bearbeitung sind

| Verabschiedet | in Bearbeitung |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▶ Adrenoleukodystrophie/Adrenomyeloneuropathie ▶ Androgeninsensivität-Syndrom ▶ Angelman-Syndrom ▶ Azoospermie/Oligozoospermie ▶ Brustkrebs (familiär) ▶ Chorea Huntington ▶ Cranio-fronto-nasales Syndrom ▶ Cystische Fibrose ▶ DiGeorge-Syndrom ▶ Ehlers-Danlos-Syndrom (Typ 1 bis 7) ▶ Fra(X)-Syndrom ▶ Friedreich-Ataxie 1 ▶ Hämochromatose (Typ 1) ▶ Kolonkarzinom (nicht-Polyposis-assoziiert) familiär ▶ Lissenzephalie (inkl. Miller-Dieker-Syndrom) ▶ Marfan-Syndrom (Typ 1) ▶ Marfan-Syndrom Typ 2, Loeys-Dietz-Syndrom ▶ Morbus Osler (Typ 1 und 2) ▶ Muskeldystrophie Duchenne ▶ Myotone Dystrophie Typ 1 ▶ Myotone Dystrophie Typ 2 ▶ Neuropathie (hereditär motorisch-sensorisch) Typ 1B ▶ Noonan-Syndrom ▶ Phenylketonurie ▶ Prader-Willi-Syndrom ▶ Spinale Muskelatrophie (Typ 1 bis 4)-Tuberöse Sklerose ▶ XY-Gonadendysgenese | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Abetalipoproteinämie ▶ Adrenogenitales Syndrom ▶ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ▶ ApoE 2–4 ▶ Arrhythmogene Rechtsventrikuläre – Kardiomyopathie ▶ Beta-Thalassämie ▶ Brugada Syndrom ▶ catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie ▶ Cytochrom P450-Polymorphismen ▶ Diverse Polymorphismen in der Onkologie/Pharmakotoxizität ▶ Faktor II-Dysfunktion ▶ Faktor V-Mangel ▶ familiäre Alzheimer-Demenz ▶ Hämophilie A ▶ hereditäre Polyposis-Syndrome ▶ HLA-B27 ▶ Hyperhomozysteinämie ▶ Hyperlipidämien <ul style="list-style-type: none"> ▶ Familiäre Hypercholesterinämie (Typ II Hyperlipidämie) ▶ Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Typ III Hyperlipidämie) ▶ Familiäre Hyperchylomikronämie (Typ I und V Hyperlipidämie) ▶ Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (Typ IV Hyperlipidämie) ▶ Hyperlipoproteinämie ▶ Hypertrophe Kardiomyopathie ▶ Hypoalphalipoproteinämie, familiäre ▶ Ichthyose (X-chromosomal) ▶ Kallmann-Syndrom (Typ 1 und 2) ▶ Kollagenopathien Typ I/II/XI ▶ Kongenitale bilaterale (und unilaterale) Aplasie des Vas deferens ▶ Kraniosynostose ▶ Lactase C13910T ▶ Long-QT-Syndrom (Typ 1 bis 6) ▶ M. Gilbert UGT1A1*28 ▶ Mitochondriopathien ▶ Muskeldystrophie Becker ▶ Neurofibromatose (Typ 1) ▶ Pankreatitis (hereditär) ▶ periphere Neuropathien (generische Richtlinien) ▶ Prothrombin G20210A ▶ Rhesusinkompatibilität ▶ Schwerhörigkeit, sensorineurale (autosomal-rezessiv) ▶ Spinocerebelläre Ataxie (Typ 1 bis 17) ▶ Tangier-Erkrankung ▶ Williams-Beuren-Syndrom |

Quelle: www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL.htm [22.06.2009].

Der Nutzen genetischer Diagnostik kann gegenwärtig nur für eine kleine Zahl von Krankheiten angegeben werden, da die meisten der monogen bedingten Formen so selten sind, dass nicht genügend quantitative Daten verfügbar sind. Die Kommission Gendiagnostik der GfH empfiehlt den folgenden Algorithmus für die Entscheidungsfindung:

Abbildung 2: Algorithmus für die Entscheidungsfindung zur genetischen Diagnostik bei sehr seltenen Krankheiten



1 Hier wird davon ausgegangen, dass die Patientin und der Patient klinisch untersucht ist.

2 einschließlich prädiktiver Pränataldiagnostik.

3 Dies betrifft in erster Linie Verfahren, die belastend oder risikobehaftet für den Patienten sind, es müssen aber auch Alternativen zur genetischen Diagnostik, wie zum Beispiel biochemische Testverfahren, berücksichtigt werden.

Quelle: www.gfhev.de/de/leitlinien/Diagnostik_LL/Kriterienentwicklung_LL.pdf [18. 06. 2009].

Einige wesentliche Angaben zu den Krankheiten betreffen das Mutationsspektrum und die Prävalenz der Krankheit, die analytische und klinische Sensitivität und Spezifität der Testergebnisse. Eine wichtige Frage ist, ob die genetische Diagnostik auch therapeutische Konsequenzen hat. Schließlich geht es auch um die Wirtschaftlichkeit alternativer Diagnosemethoden.

Der diagnostische Fortschritt bringt es zudem mit sich, dass die Abrechnung der molekulargenetischen humangenetischen Leistungen nach wenigen Methoden-bezogenen Ziffern (z. B. für die Amplifikation mittels der Polymerase-Kettenreaktion und die Sequenzierung der Fragmente)

angesichts der Vielfalt der Methoden nicht mehr sinnvoll ist. Zukünftig sollten die Abrechnungen daher Diagnose-bezogen erfolgen, was unter inhaltlichen Gesichtspunkten sinnvoll und unter betriebswirtschaftlichen Aspekten ökonomisch ist. Eine wichtige Voraussetzung dafür ist das Vorliegen von Indikationskriterien für die verschiedenen Krankheiten, an denen seitens der Fachgesellschaft intensiv gearbeitet wird (Tabelle 3). Dabei wird in etlichen Fällen ein stufenweises Analyseverfahren sinnvoll und kostensparend sein.

Als ein Beispiel hierfür soll die stufenweise Diagnostik des Angelman-Syndroms angeführt werden: Diese Krankheit kann durch unterschiedliche molekulare Ursachen bedingt sein. Bei etwa 70 % aller Fälle liegt eine partielle Deletion des mütterlichen Chromosom 15 vor, etwa 3 % weisen eine so genannte Imprintingmutation auf und 1 % eine uniparentale Disomie (zwei väterliche Chromosomen 15 und kein mütterliches Chromosom 15). All diese Fälle können durch eine einfache und preiswerte methylierungssensitive PCR erkannt werden. Dieses ist daher der erste Test. Im positiven Fall wird durch Analyse so genannter Mikrosatelliten zwischen diesen drei Alternativen unterschieden, was für die Beratung der Familien von Bedeutung ist. Fällt der erste Test negativ aus, sollte bei Vorliegen einer strengen Indikation die kostenaufwändigere Mutationsanalyse des UBE3A Gens erfolgen, womit etwa 15 % der Fälle erkannt werden, gegebenenfalls muss auch eine chromosomale Translokation ausgeschlossen werden. Schließlich ist auch an andere Ursachen zu denken, so finden sich bei circa 10 % der Fälle eine Mutation in einem anderen Gen, zum Beispiel demjenigen, das dem klinisch überlappenden Rett-Syndrom zu Grunde liegt.

Dieses Beispiel unterstreicht, dass molekulargenetischen Untersuchungen auf genetische Krankheiten meist komplexe Konstellationen zu Grunde liegen, deren Beurteilung eine spezielle Ausbildung erfordert, wie sie in Deutschland nur von Fachärzten für Humangenetik und Fachhumangenetikern (GfH) erbracht werden. Das Gendiagnostikgesetz (s. u.) berücksichtigt diesen Sachverhalt nur unzureichend.

3.3 Rechtliche Dimensionen

An dieser Stelle soll aus Aktualitätsgründen nur kurz auf das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) eingegangen werden, das nach 10-jähriger Debatte inzwischen verabschiedet wurde. In dem Koalitionsvertrag der Bundes-

regierung wurde dieses Gesetz so begründet: „Genetische Untersuchungen bei Menschen werden in den Bereichen gesetzlich geregelt, die angesichts der Erkenntnismöglichkeiten der Humangenetik einen besonderen Schutzstandard erfordern. [...] Durch diese gesetzliche Regelung soll zugleich die Qualität der genetischen Diagnostik gewährleistet werden“ (Koalitionsvertrag von CDU, CSU und SPD, 2005:101). Grundsätzlich ist hierbei zu bedenken, dass es keine scharfe Abgrenzung genetischer und nicht-genetischer Information gibt. Das Diskriminierungspotenzial ist daher nicht auf genetische Information im Sinne der DNA-Diagnostik begrenzt, sondern auf jede Art sensitiver medizinischer und sozialer Information übertragbar. Allerdings betreffen genetische Befunde regelmäßig auch Familienangehörige, sie ändern sich nicht im Laufe des Lebens und werden zukünftig viel häufiger an Gesunden erhoben (prädiktive Diagnostik), was zu besonderen Belastungen führen kann und entsprechende genetische Beratung erfordert.

Bei der Qualitätssicherung sind drei Ebenen zu unterscheiden, die Strukturqualität (insbes. die Qualifikation des Untersuchers), die Prozessqualität (interne und externe Qualitätskontrolle) sowie die Ergebnisqualität (medizinische und soziale Konsequenzen). In der Bundesrepublik Deutschland bildet das jeweils gültige Sozialgesetzbuch V die gesetzliche Grundlage für den Auftrag zur Qualitätssicherung (QS) medizinischer Leistungen im weitesten Sinne. Generell stützt sich die Sicherung einer qualitativ hochwertigen medizinischen Versorgung im Wesentlichen auf drei Säulen (Schmidtke/Sperling, 2003):

- ▶ die fachliche Kompetenz des Arztes,
- ▶ die Beachtung bestehender Leitlinien und
- ▶ die Durchführung spezifischer Qualitätssicherungsmaßnahmen.

Für das Fach Humangenetik und damit für die Durchführung genetischer Diagnostik wurden 1992 durch die Einführung der ärztlichen Gebietsbezeichnung „Humangenetik“ und eine entsprechende Weiterbildung für Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler zum „Fachhumangenetiker (GfH)“ die Voraussetzungen für die hohe persönliche Qualifikation geschaffen. Die primär zuständige Fachgesellschaft, die deutsche Gesellschaft für Humangenetik, hat eine Vielzahl von Stellungnahmen und Leitlinien herausgegeben.¹²

¹² www.gfhev.de [18.06.2009].

Für das Gendiagnostikgesetz spricht in diesem Zusammenhang, dass sich mit der Entwicklung automatisierter Verfahren neue Perspektiven für eine quantitative Ausweitung genetischer Diagnostik eröffnen. Ein Ausdruck davon sind Angebote kaum validierter Gentests durch nicht-ärztliche Vertreiber, die von wirtschaftlichen Interessen geleitet werden und nicht den berufsrechtlichen Regelungen der Ärzteschaft unterliegen. Zudem gewinnt die prädiktive Diagnostik an gesunden Personen auf spät-manifeste Erkrankungen immer stärker an Gewicht, die besonders hohe Anforderungen an den Schutz der Klienten stellt.

Zu begrüßen ist, dass gegenüber dem ersten Entwurf¹³ die Forschung ausgeklammert wurde. Die dort zunächst vorgesehene Zehnjahresfrist für die Aufbewahrung pseudonymisierter Proben, die nur nach erneuter Einwilligung gegenüber einem Arzt hätte verlängert werden können, hätte angesichts des langjährigen Charakters dieser Proben (Biobanken) deren Wert weitgehend vernichtet und die Forschung in Deutschland auf diesem Gebiet massiv benachteiligt, notwendigerweise auch zum Nachteil für die betroffenen Patientinnen und Patienten.

Die zahlreichen, offiziellen Stellungnahmen zum Gendiagnostikgesetz finden sich auf den Seiten des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages.¹⁴ Hier soll nur kurz auf den Kommentar der primär zuständigen Fachgesellschaft, der deutschen Gesellschaft für Humanogenetik, eingegangen werden.

Die GfH begrüßt, dass der Gesetzesentwurf für die genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken den Arztvorbehalt fixiert, wobei dies zugleich für die GfH der kritischste Punkt ist. Der Gesetzesentwurf öffnet nämlich genetische Untersuchung hereditärer Krankheitsbilder allen Ärztinnen und Ärzten, unabhängig von ihrer Qualifikation gemäß der Weiterbildungsordnung. Wesentlich ist, dass es bei der humangenetischen Tätigkeit nicht nur um das Erlernen bestimmter Techniken, sondern insbesondere auch um die Interpretationskompetenz von Befunden geht. Anders als laboratoriumsmedizinische Analysen, die ganz überwiegend quantitative Untersuchungen

13 BT-Drucksache 16/3233.

14 www.bundestag.de/Ausschuesse/a14/anhoerungen/105/stllg/index.html [18.06.2009].

15 Der Berufsverband Deutscher Humangenetiker empfiehlt eine Unterscheidung von „allgemeiner“ und „spezieller“ genetischer Diagnostik. Zu der ersteren zählt z. B. die Abklärung des Thrombophilierisiko bei Faktor V-Leiden-Mutation, soweit jeweils nur der Patient allein betroffen ist; zu letzterer diejenigen Befunde, die einer ausführlichen humangenetischen Beurteilung und Expertise bedürfen. Hier sollte an die Stelle des Arztvorbehaltes ein Facharztvorbehalt treten. Grundsätzlich sollte der umfassende Arztvorbehalt im Gesetzesentwurf für die genetische Beratung und Indikationsstellung grundsätzlich gewahrt werden. Für die Durchführung spezieller Untersuchungsverfahren, insbesondere für die humangenetische Labordiagnostik, sollte aber explizit die Tätigkeit qualifizierter Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler, wie z. B. der Fachhumangenetiker, vorgesehen

betreffen, sind humangenetische Untersuchungen überwiegend qualitativer Natur.¹⁵ Der die genetische Analyse durchführende Arzt (oder die nicht-ärztliche Wissenschaftlerin mit einschlägiger Weiterbildung) muss den Laborbefund daher umfassend interpretieren. Der Gesetzentwurf sei daher ein Rückschritt hinsichtlich der bisherigen Qualifikationsmaßstäbe, da keine andere Laborleistung so breit gestreut würde und dies ausgerechnet auf einem Gebiet, das für so sensibel angesehen wird, dass dafür eine eigene gesetzliche Regelung geschaffen wird.

Der grundsätzlich geltende Arztvorbehalt für diagnostische genetische Untersuchungen gilt nicht für das Neugeborenscreening, da hier in sinnvollerweise Weise die Hebammen den Medizinern gleichgestellt werden. Insgesamt zählt die genetische Beratung zu den zentralen Elementen des Gesetzes. Speziell bei pränataler und prädiktiver Diagnostik ist sie vor und nach der Untersuchung verpflichtend und darf nur von Ärztinnen oder Ärzten vorgenommen werden, die sich hierfür qualifiziert haben. Neu ist das explizite Verbot vorgeburtlicher Untersuchungen auf spätmanifestierende Krankheiten, wie zum Beispiel bei Verdacht auf familiären Brustkrebs oder Chorea Huntington. Diese Diagnostik spielt in der bisherigen Praxis allerdings kaum eine Rolle. Die Erfahrung lehrt jedoch, dass es seltene Ausnahmefälle gibt, denen in einer schweren Konfliktsituation jetzt eine Option genommen wird.

Das Gesetz verbietet „heimliche“ Abstammungsgutachten, die das Bundesverfassungsgericht bereits als rechtswidrig eingestuft hatte. Im Arbeits- und Versicherungsrecht wird jetzt im Wesentlichen die bestehende Praxis gesetzlich vorgeschrieben.

Eine hohe Verantwortung kommt der geplanten Gendiagnostik-Kommission zu, der weitreichende Kompetenzen übertragen werden. So soll sie zum Beispiel die Richtlinien für die Anforderungen an die Qualifikation zur genetischen Beratung bestimmen und damit festlegen, welche Ärzte genetische Beratungen durchführen dürfen.¹⁶ Diese Aufgabe wird derzeit von der Fachgesellschaft wahrgenommen. Das Gesetz greift damit in die bisherige Hoheit der Ärzteschaft

werden. Entsprechende Regelungen finden sich bereits in den Leitlinien zur zytogenetischen und molekulargenetischen Diagnostik, die vom BVDH zusammen mit der GfH erstellt wurden.

¹⁶ Der Gebrauch des Begriffes „genetische Beratung“ in dem Gesetzestext bedarf einer Klärung, da er bereits im Kontext der Medizinischen Versorgung (z. B. den Richtlinien der Bundesärztekammer und den Leitlinien der GfH) definiert ist. Der Berufsverband Deutscher Humangenetiker empfiehlt eine Differenzierung in „allgemeine“ und „spezielle“ genetische Beratungen: Erstere könnten vor häufigen diagnostischen Maßnahmen (z. B. Thrombophilierisiko bei Faktor V-Leiden-Mutation) erfolgen, vor prädiktiver und pränataler genetischer Diagnostik, in denen die familiäre Situation eine besondere Rolle spielt. Diese sollte den Ärztinnen und Ärzten des Fachgebietes Humangenetik vorbehalten sein.

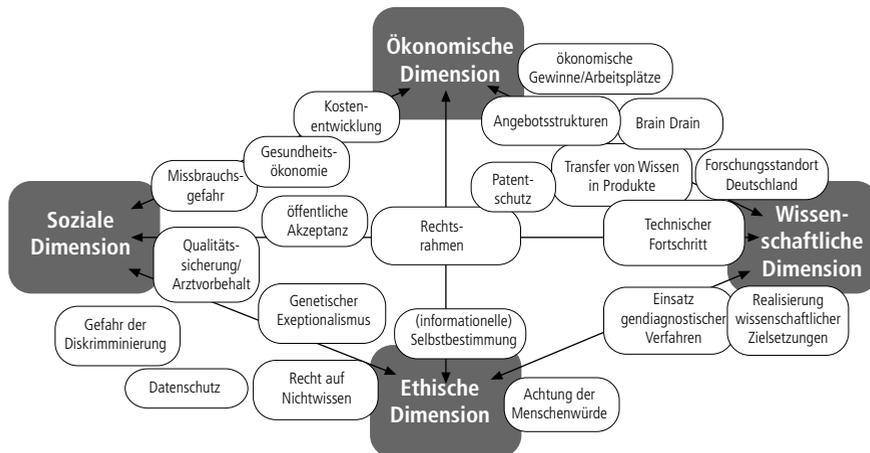
hinsichtlich der Bestimmung der Weiterbildungsinhalte und -struktur ein. Es wäre somit durchaus möglich, dass diese Richtlinien erlässt, die nicht mit der Krankheitsbehandlung oder der ärztlichen Weiterbildung kompatibel sind.

3.4 Problemfelder und Indikatoren im Bereich der genetischen Diagnostik

3.4.1 Darstellung der Problemfelder

Der Problemfeld-Ansatz soll für alle Themen des Gentechnologieberichtes die Breite des jeweiligen Gebietes illustrieren und zugleich strukturieren (Domasch/Boysen, 2007:179ff.). Die Darstellung der Problemfelder folgt dabei jeweils vier so genannten Leitdimensionen: soziale, ökonomische, wissenschaftliche und ethische Dimension (siehe Kapitel 1.2). Für das Themengebiet genetische Diagnostik ergibt sich dabei folgendes Schaubild (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Problemfelder im Bereich der Gendiagnostik



Erläuterungen zu einzelnen Problemfeldern, siehe Tabelle 4.

Mit einem solchen Set an Problemfeldern können einzelne Sachverhalte im Kontext der genetischen Diagnostik in Deutschland operationalisiert werden. Das bewährte Instrument hierfür sind so genannte Indikatoren – Kenngrößen, mit deren Hilfe man Auskunft über etwas geben kann, das selbst nicht empirisch ermittelbar ist (siehe Kapitel 1.2). Tabelle 4 nennt und beschreibt die einzelnen Problemfelder zur genetischen Diagnostik und ordnet ihnen die entsprechenden Indikatoren zu.

Tabelle 4: Problemfelder zur genetischen Diagnostik in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

| Problemfeld | These (Beschreibung und Eingrenzung des Problemfeldes) | Indikatoren (Nicht für alle Problemfelder lassen sich Indikatoren finden, die es ermöglichen, das definierte Problemfeld quantitativ zu erfassen. Falls ein Ausmessen eines der Problemfelder mittels Indikatoren nicht möglich ist oder nicht die zu erfordernde Präzisierung erbringt, muss auf qualitative Beschreibungen zurück gegriffen werden.) |
|--|---|---|
| Wissenschaftliche Dimension <-> Soziale Dimension | | |
| Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen | Wissenschaftliche Zielsetzungen und konkrete etablierte Anwendungen sind für Nichtfachleute schwer zu unterscheiden. Zum Wesen der wissenschaftlichen Forschung gehört, dass nicht alle wissenschaftlichen Zielsetzungen erreicht werden. | Anzahl der Publikationen aus Deutschland im Ländervergleich (GD-06) Zahl der identifizierten Gene mit Krankheitswert (GD-04) Zahl der identifizierten Loci komplexer Krankheiten (nach Ländern) (GD-07)' |
| Einsatz gendiagnostischer Verfahren | Zur Beurteilung der Entwicklung des Einsatzes gendiagnostischer Verfahren ist es erforderlich, die Zahl der Anwendungen – differenziert nach ihrer Zielsetzung – zu betrachten. | Häufigkeit der diagnostizierten Erkrankungen/Merkmale (nach Krankheitswert bzw. Behandelbarkeit) Anzahl und Art der durchgeführten Gentests in Deutschland (differenziert nach Anwendungsfeldern) (GD-02) Zahl der Programme bevölkerungsweiter genetischer Diagnostik Zahl der PID (nach Ländern und Indikationen) (GD-03) |

| | | |
|--|---|--|
| Qualitätssicherung | Die Zulassung und Durchführung genetischer Diagnostik muss an eine Qualitätssicherung geknüpft sein. Qualitätssichernde Maßnahmen sind u. a. die Einhaltung technischer Standards, oder eine umfassende Beratung. | <p>Entwicklung der Fehlerquoten bei genetischen Tests (im Vergleich zu anderen medizinischen Tests)</p> <p>Zahl und Art der Berufsgruppen, die genetische Untersuchungen durchführen</p> <p>Zahl der abgerechneten human-genetischen Beratungen</p> <p>Akkreditierungssituation in der Humangenetik (GD-10)¹⁾</p> <p>Zahl der Ringversuche (GD-11)¹⁾</p> <p>Qualitätsentwicklung in der genetischen Beratung (GD-12)¹⁾</p> |
| Wissenschaftliche Dimension <-> Ökonomische Dimension | | |
| Forschungsstandort Deutschland | Für ein an Rohstoffen armes Land ist eine wissensbasierte Ökonomie von zentraler Bedeutung für die wirtschaftliche Prosperität und den gesellschaftlichen Wohlstand. | <p>Öffentliche Ausgaben für Forschung und Entwicklung im Bereich Gendiagnostik</p> <p>Anzahl und Art der Forschungseinrichtungen in Deutschland</p> <p>Geldgeber für die Forschungsvorhaben in Deutschland (GD-05)</p> <p>Anmeldung und Erteilung von Patenten für gendiagnostische Verfahren und Produkte (im Zeitverlauf)</p> <p>Anzahl der Publikationen aus Deutschland im Ländervergleich (GD-06)</p> <p>Zahl der identifizierten Gene mit Krankheitswert (nach Ländern) (GD-04)</p> <p>Zahl der identifizierten Loci komplexer Krankheiten (nach Ländern) (GD-07)¹⁾</p> |

| | | |
|---------------------------------------|--|--|
| Technischer Fortschritt | Die Leistungsfähigkeit von Analysegeräten und die Qualität der genetischen Diagnostik bauen auf dem technischen Fortschritt auf. Er ist die Grundlage für die Produktentwicklung und beeinflusst den Einsatz bzw. die Verbreitung gendiagnostischer Verfahren. | Leistungsfähigkeit gendiagnostischer Analysegeräte (Zahl der genetischen Sonden, die auf Chips angeordnet werden können) Probemengen, die für die genetische Diagnose erforderlich sind technisch bedingte Fehlerquoten Rate der erfolgreichen Schwangerschaften nach PID |
| Transfer von Wissen in Produkte | Nicht in allen Wissenschaftsteilgebieten werden Forschungsergebnisse effizient in neue Produkte überführt. Gleichzeitig führt der Druck zur ökonomischen Verwertung von Forschungsergebnissen ggf. zu verfrühten, nicht haltbaren Versprechungen. | Anmeldung und Erteilung von Patenten auf gendiagnostische Verfahren und Produkte (im Zeitverlauf) Zahl der entwickelten und am Markt verfügbaren gendiagnostischen Verfahren (im Zeitverlauf) |
| Brain Drain | Bei Abwanderung hoch qualifizierter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ins Ausland, könnte dies zu einer Schwächung des Wissenschaftsstandortes Deutschland führen. | Anzahl deutscher Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die im Ausland arbeiten |
| Ökonomische Gewinne und Arbeitsplätze | Durch Kommerzialisierung der Forschungsergebnisse können Arbeitsplätze gesichert und geschaffen werden. | Zahl der in Diagnostik-Einrichtungen beschäftigten Personen Zahl und Art der Berufsgruppen, die genetische Untersuchungen durchführen |
| Angebotsstrukturen | Bevor genetische Tests von verschiedenen Anbietern frei am Markt zur Verfügung gestellt werden, müssen deren Qualität und die Frage des etwaigen Arztvorbehaltes geklärt sein. | Anzahl der Einrichtungen, die Gendiagnostik durchführen (differenziert nach Art der Einrichtung: öffentliche Forschungseinrichtung, ärztliche Praxen, spezialisierte Labors, kommerzielle Forschungslabors) (GD-01) Angebotsspektrum an genetischer Diagnose Zahl und Art der Berufsgruppen, die genetische Untersuchungen durchführen |

| Ökonomische Dimension <> Ethische Dimension | | |
|---|---|---|
| Patentschutz | Der Investitions- und Innovationsschutz durch Patente sollte die Entwicklung und Anwendung genetischer Diagnostik nicht behindern. | Zahl der Fälle, in denen die Entwicklung oder Anwendung von genetischer Diagnostik wegen bestehender Patente unterblieben ist anfallende Lizenzgebühren (im Zeitverlauf) |
| Wissenschaftliche Dimension <> Ethische Dimension | | |
| Achtung der Menschenwürde | Es besteht die Gefahr, dass genetische Daten zur Diskriminierung von Personen mit bestimmten Merkmalen Verwendung finden können. Die Möglichkeiten der Pränataldiagnostik dürfen nicht zu einer Selektion nach genetischen Merkmalen führen. | Einstellungen gegenüber Menschen mit Behinderungen (ungeboren vs. geboren) moralischer Druck zur Inanspruchnahme von PND und selektiver Abtreibung – a) im Zeitverlauf: Zahl und Indikation einer PND; Zahl der Schwangerschaftsabbrüche aufgrund einer genetisch bedingten Krankheit – differenziert nach unterschiedlich schwerwiegenden Befunden – b) in Abhängigkeit der eigenen Krankheit/Behinderung Akzeptanz sozialpolitischer Leistungen zugunsten Behinderter; Einstellungen zum Sterberlassen behinderter Neugeborener |
| Soziale Dimension <> Ethische Dimension | | |
| Recht auf Nichtwissen | Genetische Informationen können voraussagenden Charakter haben oder Aussagen über Dritte treffen. In beiden Fällen ist das Recht auf Nichtwissen abzusichern. | Zahl der Programme bevölkerungsweiter genetischer Diagnostik |
| Datenschutz | Die Erhebung und Speicherung genetischer Daten ermöglicht prinzipiell eine weitergehende Nutzung, die möglicherweise individuelle Rechte tangiert. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| Genetischer Exzeptionalismus | Hierbei ist die Frage zentral, ob und wenn ja in welchem Sinne genetischen Daten im Vergleich zu anderen medizinischen Daten ein Sonderstatus zukommt. | Anzahl der Fachbeiträge mit Befürwortung/Ablehnung eines genetischen Exzeptionalismus |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Gefahr der (genetischen) Diskriminierung</p> | <p>Personen mit bestimmten genetischen Dispositionen könnten u. a. vorgeburtlich bzw. im Arbeits- und Versicherungsbereich diskriminiert werden.</p> | <p>Zahl und Anteil der Versicherungsverhältnisse beziehungsweise Einstellungen, die einen prädiktiven Gentest voraussetzen</p> <p>Art und Anzahl der prädiktiven Gentests, die beim Abschluss von Versicherungsverträgen beziehungsweise Einstellungen gefordert beziehungsweise verwertet werden (im Verhältnis zu: Zahl und Anteil der Fälle, in denen der Abschluss einer Kranken-/ Lebensversicherung bzw. eines Arbeitsverhältnisses wegen a) bestehender/manifester Erkrankungen abgelehnt wird; b) des festgestellten/offenbaren Risikos einer zukünftigen Erkrankung abgelehnt wird)</p> <p>bei Versicherungen: Grad der Prämien differenzierung wegen bestehender/manifester beziehungsweise festgestellter/offenbarter Erkrankung</p> |
| <p>Informationelle Selbstbestimmung</p> | <p>Die Idee des „informed consent“ gilt als Basis jedes diagnostischen oder therapeutischen Eingriffs. Das Recht auf informationelle Selbstbestimmung Dritter kann ggf. mit der Erhebung, Speicherung und Weitergabe genetischer Daten kollidieren.</p> | <p>Beratungsangebote (privat, öffentlich; Erwartungen, Nutzen) (GD-08)</p> <p>Zahl der abgerechneten humangenetischen Beratungen</p> <p>im Verhältnis zu abgerechneten genetischen Tests; im Verhältnis zu abgerechneten Tests, die einen belastenden Befund ergeben</p> <p>Entwicklung des Neugeborenen-Screenings</p> |

| Soziale Dimension <-> Ökonomische Dimension | | |
|---|---|---|
| Gesundheitsökonomie | Bei wachsenden diagnostischen Möglichkeiten ist zu prüfen, in welchem Kosten-Nutzen-Verhältnis präventive und therapeutische Verfahren sowohl für den Einzelnen als auch für Screeningprogramme stehen. | Akzeptanz sozialpolitischer Leistungen zu(un)gunsten Behinderter Zahl der Programme bevölkerungsweiter genetischer Diagnostik Entwicklung des Neugeborenen-Screenings |
| Kostenentwicklung | Bei breiter Anwendung gendiagnostischer Verfahren stellt sich die Frage nach der Bezahlbarkeit durch die Krankenversicherung. | Ausgaben der Krankenkassen für genetische Diagnostik Umsätze in der kommerziellen medizinischen Gendiagnostik Kostenvergleich von genetischer Diagnostik zu alternativen Diagnoseverfahren (nach Indikationen) |
| Missbrauchsgefahr | Neue Technologien können gegen das Wohl von Menschen zweckentfremdet werden. | Überzählige Embryonen als Folge der PID (in Europa) (GD-09) ^{*)} |
| Öffentliche Akzeptanz | Der Einsatz neuer wissenschaftlicher Innovationen und technischer Verfahren hängt entscheidend von deren breiter Akzeptanz in der Bevölkerung ab. | Bevölkerungseinstellungen (differenziert nach Anwendungsfeldern) Angebotsdruck bei Inanspruchnahme von genetischen Tests Zustimmung zum Schwangerschaftsabbruch und erklärte Abtreibungsbereitschaft bei unterschiedlich schwerwiegenden Befunden (bei PND) (differenziert nach: in der Bevölkerung allgemein, bei Schwangeren, bei medizinischem Personal) |
| im Kreuzungsfeld aller Dimensionen | | |
| Rechtsrahmen | Der rechtliche Rahmen bestimmt Forschungsziele sowie die Verbreitung und Regulierung der Anwendungen. | Deutsche Gesetzgebung (Art und Anzahl; im Zeitverlauf; im internationalen Vergleich) Standesrechtliche Verordnungen und Erlasse (Art und Anzahl; im Zeitverlauf) Anzahl von Verfahren zur Arzthaftung bzw. zu Aufklärungsfehlern bei gendiagnostischen Tests Anteil von Vaterschaftsklagen, bei denen Gendiagnostik relevant ist |

*) Kennzeichnet neue Indikatoren im Vergleich zum Themenband „Gendiagnostik in Deutschland“; Schmidtko et al. (2007:182–186).

Für einige der Problemfelder lassen sich nur schwer messbare Kenngrößen ermitteln (z. B. Transfer von Wissen in Produkte). Auch sind nicht zwangsweise für alle theoretisch sinnvollen Indikatoren entsprechende Daten auffind- beziehungsweise erhebbar. Einige Problemfelder wurden bereits oben skizziert; andere werden nachfolgend anhand einiger Indikatoren vorgestellt (alphabetisch):

- ▶ Angebotsstrukturen
- ▶ Einsatz gendiagnostischer Verfahren
- ▶ Forschungsstandort Deutschland
- ▶ Informationelle Selbstbestimmung
- ▶ Missbrauchsgefahr
- ▶ Qualitätssicherung
- ▶ Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

3.4.2 Daten zu ausgewählten Indikatoren

Die nachfolgenden Indikatoren geben einen Einblick in die genetische Diagnostik in Deutschland. Vor allem für die genannten sieben Problemfelder lassen sich valide Daten finden, die es ermöglichen, das Spannungsfeld zwischen den oben genannten Leitdimensionen aufzuzeigen. Unter anderem erweist sich die grafische Nähe der Problemfelder „Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen“ und „Forschungsstandort Deutschland“ (siehe Abbildung 3) dabei auch inhaltlich als zutreffend, denn einige der Indikatoren können zur Beschreibung beider Problemfelder herangezogen werden (z. B. Anzahl der Publikationen aus Deutschland im Ländervergleich, GD-06).

Angebotsstrukturen

- ▶ Anzahl der Einrichtungen, die Gentests durchführen (GD-01)

Einsatz gendiagnostischer Verfahren

- ▶ Anzahl und Art der durchgeführten Gentests in Deutschland (GD-02)
- ▶ Zahl der PID (nach Ländern und Indikationen) (GD-03)

Forschungsstandort Deutschland

- ▶ Zahl der identifizierten Gene mit Krankheitswert (nach Ländern) (GD-04)
- ▶ Geldgeber von Autorinnen und Autoren in Deutschland (GD-05)
- ▶ Anzahl der Publikationen aus Deutschland im Ländervergleich (GD-06)
- ▶ Zahl der identifizierten Loci komplexer Krankheiten (nach Ländern) (GD-07)

Informationelle Selbstbestimmung

- ▶ Beratungsangebote (GD-08)

Missbrauchsgefahr

- ▶ Überzählige Embryonen als Folge der PID (in Europa) (GD-09)

Qualitätssicherung

- ▶ Akkreditierungssituation in der Humangenetik (GD-10)
- ▶ Zahl der Ringversuche (GD-11)
- ▶ Qualitätsentwicklung in der genetischen Beratung (GD-12)

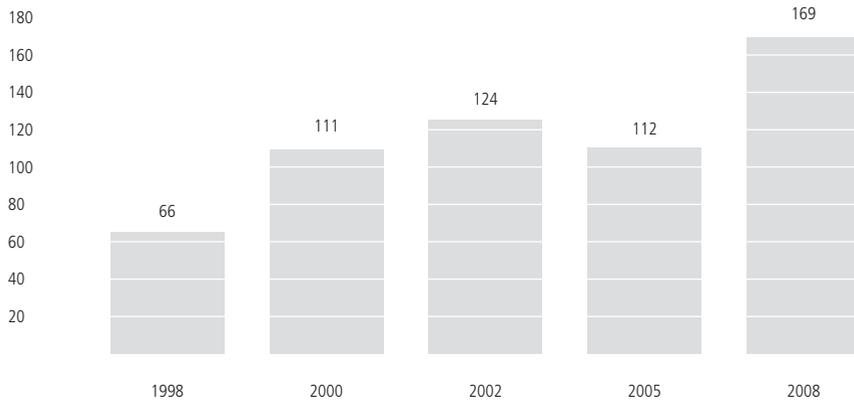
Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

- ▶ Zahl der identifizierten Gene mit Krankheitswert (nach Ländern) (GD-04)
- ▶ Anzahl der Publikationen aus Deutschland im Ländervergleich (GD-06)
- ▶ Zahl der identifizierten Loci komplexer Krankheiten (nach Ländern) (GD-07)

Die Indikatoren sind im Folgenden nach der laufenden Nummer gelistet und werden mittels standardisierter Datenblätter präsentiert. Ein Teil der hier vorgestellten Daten ist dabei als Fortschreibung der Zahlen zu sehen, die bereits 2005 beziehungsweise 2007 veröffentlicht wurden (Hucho et al., 2005; Schmidtke et al., 2007). Die Rubriken „Abgrenzung der Berechnungsgrößen“ und „Aussagefähigkeit“ bilden dabei den interpretativen Rahmen.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GD-01 |
| Problemfeld | Angebotsstrukturen |
| Name des Indikators | Anzahl der Einrichtungen, die Gentests durchführen |
| Datenquelle | Hucho, F. et al. (2005): Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. München:201f. (für 1998 bis 2005; die Daten stützen auf die Vorgänger-Datenbank QMD-BVDH) Datenbank des Humangenetischen Qualitätsnetzwerkes, unter dem Dach des Bundesverbandes deutscher Humangenetiker e.V. Unter: www.hgqn.org (für 2008) Zugriff: Januar 2009, Stand: Dezember 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Angaben beziehen sich auf den gesamten deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich, Schweiz). |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | fortlaufend |
| Aussagefähigkeit | Die Zahl der Einrichtungen, die genetische Tests durchführen, sagt unmittelbar etwas über die Angebotsstrukturen in Deutschland aus. |

Abbildung 4: Anzahl der Einrichtungen, die Gentests durchführen



Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-01.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GD-02 |
| Problemfeld | Einsatz gendiagnostischer Verfahren |
| Name des Indikators | Art der durchgeführten Gentests in Deutschland |
| Datenquelle | leicht geändert nach: Propping, P. et al. (2006): Prädiktive genetische Testverfahren. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte. Freiburg:31f. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | keine Angabe |
| Gliederung der Darstellung | nach Erkrankungsrisiko, klinischem Manifestationsalter und dem Zeitpunkt einer prädiktiven Diagnostik |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Die Tabelle gibt einen Überblick über genetisch (mit-) bedingte Krankheiten; sowohl die Angaben des Erkrankungsrisikos als auch der Beginn der klinischen Manifestation sind jeweils Durchschnittswerte. |

Tabelle 5: Überblick über genetisch (mit-)bedingte Krankheiten

| Erkrankung/Disposition (alphabetisch) | Erkrankungsrisiko (unbehandelt) | Beginn klinische Manifestation (Alter) | Alter bei prädiktiver Testung (Lebensjahre) |
|--|--|--|---|
| Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung | über 50 % | über 20 | ab 18 |
| CADASIL | circa 100 % | über 20 | ab 18 |
| Erblicher Brustkrebs | 40 bis 80 % | über 25 | ab 18 |
| Erblicher Darmkrebs | 70 bis 80 % | über 25 | ab 18 |
| Erblicher Eierstockkrebs | 30 bis 40 % | über 25 | ab 18 |
| Familiäre adenomatöse Polyposis | circa 100 % | über 10 | ab 10 |
| Fragiles X-Syndrom (männliche Anlageträger) | circa 100 % | 1 | vorgeburtlich |
| Hämochromatose | 1 bis 2 % | 30 bis 60 | ab 18 |
| Hereditäre motorisch-sensible Neuropathie, Typ 1 | circa 100 % | 5 bis 25 | ab 18 |
| Huntingtonsche Erkrankung | circa 100 % | 40 bis 50 | ab 18 |
| Klassisches adrenogenitales Syndrom | über 95 % | Geburt bis über 20 | vorgeburtlich |
| Mukoviszidose | variabel ^{*)} | 1 | vorgeburtlich |
| Multiple endokrine Neoplasie, Typ 2 B | circa 100 % | ab früher Kindheit | unter 1 |
| Muskeldystrophie Dychenne | circa 100 % | frühe Kindheit | vorgeburtlich |
| Myotone Dystrophie | circa 100 % | 10 bis 30 | ab 18 |
| Neurofibromatose Typ 1 | circa 100 % | 1 | jedes Alter |
| Phenylketonurie | variabel ^{*)} | 1 | Geburt |
| Retinoplastinom | 90 % | 1 bis 5 | unter 1 |
| Spinale Muskelatrophie | über 95 % | Geburt bis über 30 | vorgeburtlich |
| Spinocerebelläre Ataxie, Typ 1 | circa 100 % | 5 bis 65 | ab 18 |
| Thromboserisiko bei Faktor-V-Leiden-Mutation | 5 bis 8-fach erhöht (heterozygot) 50 bis 80-fach erhöht (homozygot) | jedes Alter | jedes Alter (abhängig von familiärer Manifestation) |

^{*)} stark abhängig von Genotyp und familiärer Manifestation.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-02.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GD-03 |
| Problemfeld | Einsatz gendiagnostischer Verfahren |
| Name des Indikators | Zahl der PID (Präimplantationsdiagnostik, nach Ländern und Indikationen) |
| Datenquelle | ESHRE PGD consortium data collection (I bis IX), jeweils veröffentlicht in der Zeitschrift Human Reproduction. Unter: http://humrep.oxfordjournals.org Zugriff: April 2009, Stand: April 2009 (für Daten bis Dezember 2006). |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Zahlen sind jeweils auf den genannten Zeitraum bezogen (nicht kumulativ) und umfassen sämtliche „Indikationen“ (u. a. monogen bedingte Krankheiten und Chromosomenanomalien). |
| Gliederung der Darstellung | nach erhobenem Zeitraum |
| Berechnungshäufigkeit | in den angegebenen Zeiträumen, prinzipiell jährlich |
| Aussagefähigkeit | Dieser Indikator gibt Auskunft darüber, inwieweit in europäischen Ländern, in denen eine Präimplantationsdiagnostik zugelassen ist, gendiagnostische Verfahren im Rahmen einer PID zum Einsatz kommen. Da in Deutschland mit Ausnahme der Polkörperchendiagnostik die PID durch das Embryonenschutzgesetz verboten ist, lassen die Daten keinen Rückschluss auf Entwicklungen in Deutschland zu. |

Tabelle 6: Zahl und Ergebnisse der durchgeführten PID in Europa

| Quelle Jahr | ESHRE I (1999) ^{*)} | ESHRE II (2000) ^{*)} | ESHRE III (2002) | ESHRE IV (2005) | ESHRE V (2006) | ESHRE VI (2007) | ESHRE VII (1/2008) | ESHRE VIII (7/2008) | ESHRE IX (04/2009) |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Erhobener Zeitraum | 01/1997 – 09/1998 21 Monate | 10/1998 – 04/2000 19 Monate | 05/2000 – 04/2001 12 Monate | 05/2001 – 12/2001 8 Monate | 01/2002 – 12/2002 12 Monate | 01/2003 – 12/2003 12 Monate | 01/2004 – 12/2004 12 Monate | 01/2005 – 12/2005 12 Monate | 01/2006 – 12/2006 12 Monate |
| Anzahl gewonnener Eizellen | k. A. | 30.084 | k. A. | 23.976 | 26.747 | 36.376 | 41.964 | 42.778 | 69.473 |
| Anzahl inseminierter Eizellen | 4.473 | 14.522 | 10.298 | 19.869 | 22.383 | 30.088 | 34.397 | 35.184 | 58.388 |
| Anzahl diagnostizierter Embryonen | 2.086 | 6.182 | 5.057 | 9.036 | 11.069 | 14.747 | 18.096 | 18.451 | 29.337 |
| Anzahl transferierter Embryonen | 659 | 2.248 | 1.409 | 2.555 | 2.842 | 3.695 | 4.248 | 4.246 | 7.283 |
| klinische Schwangerschaften | 67 | 274 | 175 | 298 | 365 | 511 | 604 | 663 | 1210 |

*) Daten ohne Berücksichtigung von „social sexing“.
Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-03.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GD-04 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Zahl der identifizierten Gene mit Krankheitswert (nach Ländern) |
| Datenquelle | OMIM-Datenbank (Online Mendelian Inheritance in Man). Unter: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim Zugriff: Januar 2009, Stand: Dezember: 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Berücksichtigt sind die Gene, die monogen bedingten Krankheiten zu Grunde liegen. Dabei wird jedes Gen nur einmal gezählt. Ist dasselbe Gen für mehrere Krankheiten verantwortlich, wird die älteste Nennung berücksichtigt, die anderen wurden für diese Zusammenstellung aus dem Datensatz entfernt. Nicht berücksichtigt sind Gene, die für komplexe (multifaktoriell bedingte) Krankheiten mitverantwortlich sind. |
| Gliederung der Darstellung | siehe Tabelle |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator zeigt die Rolle Deutschlands auf dem Gebiet der Identifizierung krankheitsrelevanter Gene. Er gibt zudem einen Hinweis auf die Bedeutung Deutschlands auf dem Gebiet der gendiagnostischen Forschung insgesamt. |

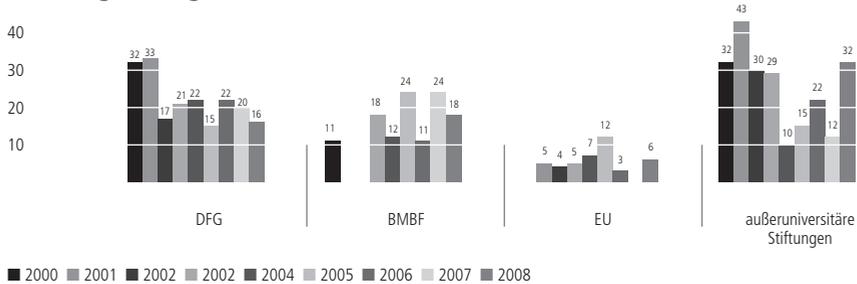
Tabelle 7: Zahl der identifizierten Gene mit Krankheitswert

| Jahr der Veröffentlichung | identifizierte Gene mit Krankheitswert (absolut) | Erstautoren aus Deutschland (absolut) | Erstautoren aus Deutschland (in %) |
|---------------------------|--|---------------------------------------|------------------------------------|
| 2000 | 103 | 10 | 9,7 |
| 2001 | 115 | 7 | 6,1 |
| 2002 | 106 | 7 | 6,6 |
| 2003 | 121 | 11 | 9,1 |
| 2004 | 93 | 11 | 11,8 |
| 2005 | 109 | 11 | 10,1 |
| 2006 | 143 | 11 | 7,7 |
| 2007 | 111 | 7 | 6,3 |
| 2008 | 94 | 14 | 14,9 |
| Gesamtergebnis | 995 | Summe: 89 (Durchschnitt: 9,9/Jahr) | Durchschnitt: 9,1%/Jahr |

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-04.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GD-05 |
| Problemfeld | Forschungsstandort Deutschland |
| Name des Indikators | Geldgeber von Autorinnen und Autoren in Deutschland |
| Datenquelle | siehe laufende Nummer GD-04 |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Berücksichtigt sind jene Studien, in denen Gene identifiziert wurden, die durch Mutation für eine Krankheit verantwortlich sind. |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |

Abbildung 5: Geldgeber von Autoren in Deutschland (in %)

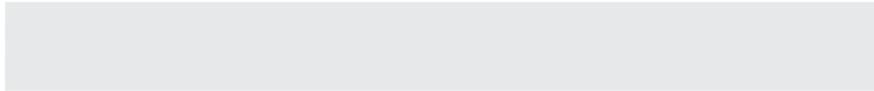


Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-04.

Tabelle 8: Geldgeber von Autoren in Deutschland

| | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | absolut | Prozent | absolut | Prozent | absolut | Prozent | absolut | Prozent |
| DFG | 6 | 32 | 7 | 33 | 4 | 17 | 8 | 21 |
| BMBF | 2 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 18 |
| EU | 0 | 0 | 1 | 5 | 1 | 4 | 2 | 5 |
| außeruniversitäre Stiftungen | 6 | 32 | 9 | 43 | 7 | 30 | 11 | 29 |
| universitäre Einrichtungen | 4 | 21 | 2 | 10 | 3 | 13 | 4 | 11 |
| NIH | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 17 | 0 | 0 |
| Sonstige | 0 | 0 | 1 | 5 | 3 | 13 | 5 | 13 |
| Unbekannt | 1 | 5 | 1 | 5 | 1 | 4 | 1 | 3 |
| Summe | 19 | 100 | 21 | 100 | 23 | 100 | 38 | 100 |

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-04.

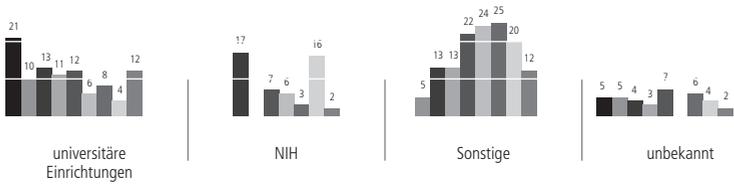


Berechnungshäufigkeit
Aussagefähigkeit

jährlich

Mit Hilfe der Aufschlüsselung wird die relative Bedeutung einzelner Geldgeber bei der Identifizierung monogen bedingter Krankheiten in der deutschen Forschung deutlich. Die Angaben sind kein Maß für die Anstrengungen der jeweiligen Geldgeber auf dem Gebiet gendiagnostischer Forschung, das heißt für den Anteil der Mittel, welche die Geldgeber gemessen an ihren Gesamtbudgets hierfür aufwenden.

Fortsetzung von Abbildung 5

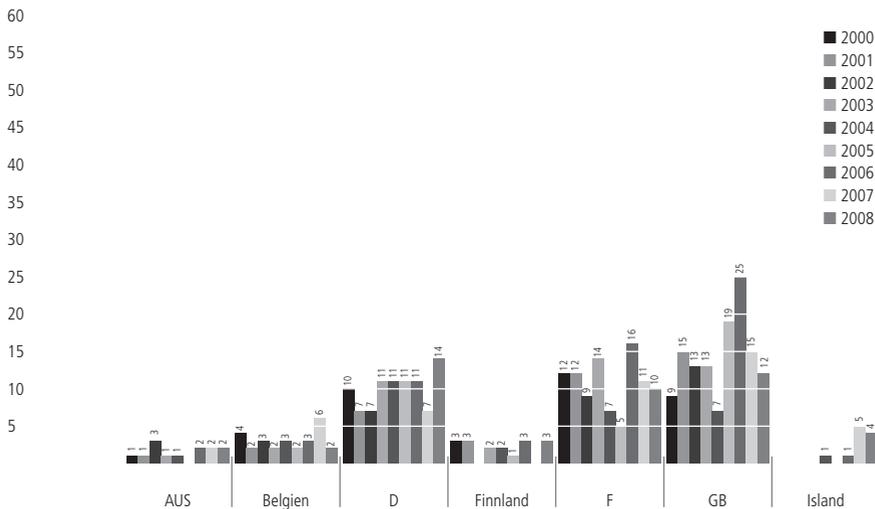


Fortsetzung von Tabelle 8

| 2004 | | 2005 | | 2006 | | 2007 | | 2008 | |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| absolut | Prozent |
| 9 | 22 | 5 | 15 | 8 | 22 | 5 | 20 | 8 | 16 |
| 5 | 12 | 8 | 24 | 4 | 11 | 6 | 24 | 9 | 18 |
| 3 | 7 | 4 | 12 | 1 | 3 | 0 | 0 | 3 | 6 |
| 4 | 10 | 5 | 15 | 8 | 22 | 3 | 12 | 16 | 32 |
| 5 | 12 | 2 | 6 | 3 | 8 | 1 | 4 | 6 | 12 |
| 3 | 7 | 2 | 6 | 1 | 3 | 4 | 16 | 1 | 2 |
| 9 | 22 | 8 | 24 | 9 | 25 | 5 | 20 | 6 | 12 |
| 3 | 7 | 0 | 0 | 2 | 6 | 1 | 4 | 1 | 2 |
| 41 | 100 | 34 | 100 | 36 | 100 | 25 | 100 | 50 | 100 |

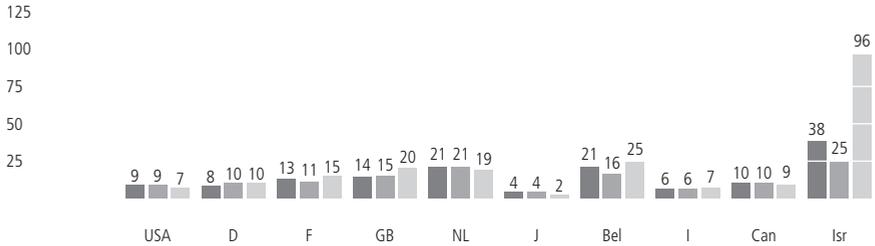
| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GD-06 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Anzahl der Publikationen aus Deutschland im Ländervergleich |
| Datenquelle | siehe laufende Nummer GD-04 |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Aufgelistet sind die Gene, die durch Mutation für eine Krankheit verantwortlich sind. Dabei wird jedes Gen nur einmal gezählt; ist dasselbe Gen für mehrere Krankheiten verantwortlich, wird die älteste Nennung berücksichtigt. |
| Gliederung der Darstellung | Nach Ländern: Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Japan, Italien, Kanada, Niederlande, USA. (G7-Länder plus Belgien und die Niederlande, die im Bereich der Identifizierung monogener Krankheiten einen großen Anteil haben.) |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Im Ländervergleich spiegelt sich nicht nur die Relevanz wider, die die Identifizierung krankheitsrelevanter Gene in der Forschung dieser Länder besitzt, sondern er gibt auch einen Hinweis auf den Stellenwert der gendiagnostischen Forschung in diesen Ländern. Besonders deutlich werden diese nationalen Anstrengungen, wenn diese Angaben in Relation zum Bruttonationaleinkommen (BNE) der Länder gesetzt werden. |

Abbildung 6: Anzahl der Erstautoren nach Herkunftsländern im Jahresvergleich



Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-04.

Abbildung 7: Erstautoren gemessen am Bruttonationaleinkommen (BNE) der Herkunftsländer im Jahresvergleich



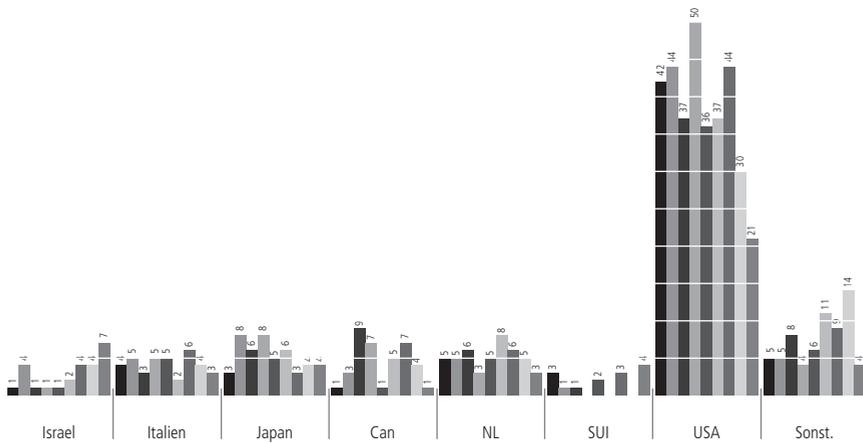
■ 2000–2002 ■ 2003–2005 ■ 2006–2008

Angaben als Autoren pro 1.000 Mrd. US\$ BSP (gerundet). Alle Intervalle werden in Bezug auf die nationalen BSP des Jahres 2007 dargestellt.

BSP: <http://siteresources.worldbank.org/DATASTATISTICS/Resources/GNI.pdf> [10.06. 2009].

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-04.

Fortsetzung von Abbildung 6



| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GD-07 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Zahl der identifizierten Loci komplexer Krankheiten (nach Ländern) |
| Datenquelle | Datenbank: www.genome.gov/26525384 (laufende Fortschreibung) Zugriff: März 2009, Stand: Dezember: 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Genomweite Assoziationsstudien zwischen SNPs („single nucleotide polymorphisms“) und komplexen Krankheiten (Altshuler et al., 2008). Berücksichtigt sind nur diejenigen Studien, bei denen initial mindestens 100.000SNPs/Proband getestet wurden und die so genannte Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 1.0 \times 10^{-5}$ ist. |
| Gliederung der Darstellung | siehe Tabelle beziehungsweise Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator zeigt die Rolle Deutschlands auf dem Gebiet der Kartierung von Loci, die bei komplexen Krankheiten eine Rolle spielen. Derzeit liegt die Bedeutung weniger in dem (in der Regel sehr geringen) prädiktiven Wert der gefundenen Assoziation, sondern in einem besseren Verständnis der komplexen Pathogenese. Bemerkenswert ist, dass bis 2002 außerhalb der HLA Genregion weniger als 10 derartige Assoziationen gefunden waren (Hucho et al., 2005:165). Besonders erfolgreich schneiden diejenigen Länder ab, in denen bereits große Patientenkohorten erfasst wurden, wie zum Beispiel im Rahmen der 1948 begonnenen Framingham-Studie in den USA oder der breit angelegten Erfassung der Bevölkerung Islands durch „deCODE genetics“. |

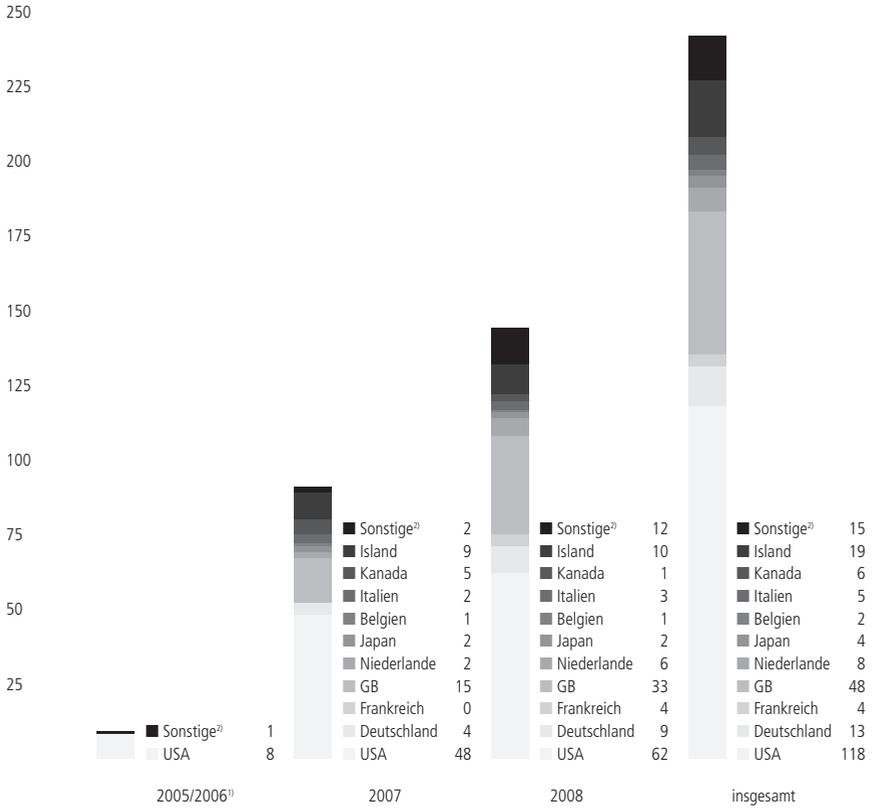
Tabelle 9: Zahl der gefundenen Assoziationen zwischen SNPs und komplexen Krankheiten

| Land | 2005/2006 (absolut) | 2007 (absolut) | 2007 (Prozent) | 2008 (absolut) | 2008 (Prozent) | insgesamt (absolut) | insgesamt (Prozent) |
|------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------|------------------------|
| USA | 8 | 48 | 53,3 | 62 | 43,4 | 118 | 48,8 |
| Deutschland | | 4 | 4,4 | 9 | 6,3 | 13 | 5,4 |
| Frankreich | | 0 | 0 | 4 | 2,8 | 4 | 1,7 |
| Großbritannien | | 15 | 16,7 | 33 | 23,1 | 48 | 19,8 |
| Niederlande | | 2 | 2,2 | 6 | 4,2 | 8 | 3,3 |
| Japan | | 2 | 2,2 | 2 | 1,4 | 4 | 1,7 |
| Belgien | | 1 | 1,1 | 1 | 0,7 | 2 | 0,8 |
| Italien | | 2 | 2,2 | 3 | 2,1 | 5 | 2,1 |
| Kanada | | 5 | 5,6 | 1 | 0,7 | 6 | 2,5 |
| Island | | 9 | 10,0 | 10 | 7,0 | 19 | 7,9 |
| Sonstige ^{*)} | 1 | 2 | 2,2 | 12 | 8,4 | 15 | 6,2 |
| Summe | 9 | 90 | 100 | 143 | 100 | 242 | 100 |

^{*)} Die Zahl der Kooperationspartner liegt in zwei Studien über 250, in einer bei 639 (Search Collaborative group). In dieser Arbeit wurde die SLC01B1 Variante im Hinblick auf die statin-induzierte Myopathie analysiert (The SEARCH Collaborative Group (2008): SLC01B1 Variants and Statin-Induced Myopathy. A Genomewide Study. In: NEJM 359:789–799.).

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-07.

Abbildung 8: Zahl der gefundenen Assoziationen zwischen SNPs und komplexen Krankheiten



1) Nur USA und Sonstige gelistet.

2) Die Zahl der Kooperationspartner liegt in zwei Studien über 250, in einer bei 639 (Search Collaborative group). In dieser Arbeit wurde die SLC01B1 Variante im Hinblick auf die statin-induzierte Myopathie analysiert (The SEARCH Collaborative Group (2008): SLC01B1 Variants and Statin-Induced Myopathy. A Genomewide Study. In: NEJM 359:789–799).

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-07.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GD-08 |
| Problemfeld | Informationelle Selbstbestimmung |
| Name des Indikators | Beratungsangebote |
| Datenquelle | Vlasak, I./Amann, G. (2006): Über die Erwartungen von Ratsuchenden an die genetische Beratung. In: medgen18:237–241. Zugriff: Oktober 2008, Stand: Mai 2005. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Studie basiert auf der freiwilligen Teilnahme von Klientinnen und Klienten, die zwischen Januar und Mai 2005 in den Städten Salzburg, Graz, Ulm und Wien ein oder mehrere genetische Beratungsgespräche führten. Ausgenommen sind KlientInnen, die eine Beratung hinsichtlich invasiver Pränataldiagnostik beziehungsweise eine individuelle Risikoberatung wünschten, da es hierfür gesonderte Beratungsstellen gibt. Knapp die Hälfte der kontaktierten Probanden haben an der Befragung teilgenommen (N=56: 60 % Männer, 40 % Frauen; im Alter zwischen 19 und 60). |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Vor dem Hintergrund der informationellen Selbstbestimmung ist eine umfassende Beratung vor einem genetischen Test unverzichtbar. Dabei geht es zum einen um die Inanspruchnahme einer Beratung, aber auch um die „Zufriedenheit“ mit der Beratung. Denn erst eine informierte und aufgeklärte Zustimmung trägt der Idee des „informed consent“ hinreichend Rechnung. |

Tabelle 10: Erwartungen an die genetische Beratung

| | Erwartung (Durchschnitt) | Erfüllung (Durchschnitt) |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Es bestand eine Erwartung, ... | | |
| ... Informationen zu erhalten. | 49,8 % | 2,2 |
| ... psychische Unterstützung zu erhalten. | 43,4 % | 1,9 |
| ... praktische Unterstützung zu erhalten. | 38,3 % | 2,2 |

Mehrfachnennungen waren möglich;

Legende: 1 = sehr zufrieden, 2 = ziemlich zufrieden, 3 = okay, 4 = eher unzufrieden, 5 = sehr unzufrieden.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-08.

Tabelle 11: Zufriedenheit mit der genetischen Beratung

| | Durchschnitt |
|---|--------------|
| Zufriedenheit mit ... | |
| ... den Rahmenbedingungen | 1,8 |
| ... den Informationen | 1,8 |
| ... der Erfüllung der Erwartungshaltung | 2,0 |
| ... den Beratern | 1,7 |
| Insgesamt | 1,8 |

Mehrfachnennungen waren möglich;

Legende: 1 = sehr zufrieden, 2 = ziemlich zufrieden, 3 = okay, 4 = eher unzufrieden, 5 = sehr unzufrieden.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-08.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GD-09 |
| Problemfeld | Missbrauchsgefahr |
| Name des Indikators | Überzählige Embryonen als Folge der PID (in Europa) |
| Datenquelle | ESHRE PGD consortium data collection (I bis IX), jeweils veröffentlicht in der Zeitschrift Human Reproduction. Unter: http://humrep.oxfordjournals.org Zugriff: April 2009, Stand: April 2009 (für Daten bis Dezember 2006). |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Zahlen sind jeweils auf den genannten Zeitraum bezogen (nicht kumulativ) und umfassen sämtliche Indikationen (u. a. monogen bedingte Krankheiten und Chromosomenanomalien). |
| Gliederung der Darstellung | nach erhobenem Zeitraum |
| Berechnungshäufigkeit | in den angegebenen Zeiträumen, prinzipiell jährlich |
| Aussagefähigkeit | Die Zahlen des ESHRE Consortium dokumentieren die diagnostizierten und als transferierbar eingestuft Embryonen. Die nicht transferierten Embryonen werden in der Regel eingefroren, um für spätere Behandlungen zur Verfügung zu stehen. Wird dies von den Eltern nicht mehr gewünscht, ergibt sich ein großer „Vorrat“ an „überzähligen“ Embryonen. |

Tabelle 12: Überzählige Embryonen als Folge der PID (in Europa)

| Quelle Jahr | ESHRE I (1999) ^{*)} | ESHRE II (2000) ^{*)} | ESHRE III (2002) | ESHRE IV (2005) | ESHRE V (2006) | ESHRE VI (2007) | ESHRE VII (1/2008) | ESHRE VIII (7/2008) | ESHRE IX (04/2009) |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Erhobener Zeitraum | 01/1997 – 09/1998 21 Monate | 10/1998 – 04/2000 19 Monate | 05/2000 – 04/2001 12 Monate | 05/2001 – 12/2001 8 Monate | 01/2002 – 12/2002 12 Monate | 01/2003 – 12/2003 12 Monate | 01/2004 – 12/2004 12 Monate | 01/2005 – 12/2005 12 Monate | 01/2006 – 12/2006 12 Monate |
| beteiligte Zentren | 16 | 26 | k. A. | 36 | 43 | 50 | 45 | 39 | 57 |
| erfolgreich biopsiert | 2.330 | 7.991 | 5.698 | 9.918 | 12.158 | 16.030 | 19.430 | 19.600 | 31.731 |
| diagnostiziert | 2.086 | 6.182 | 5.057 | 9.036 | 11.069 | 14.747 | 18.096 | 18.451 | 29.337 |
| transferierbar | 919 | 2.514 | 2.084 | 3.438 | 4.105 | 5.371 | 6.642 | 6.580 | 10.580 |
| transferiert | 659 | 2248 | 1.409 | 2.555 | 2.842 | 3.695 | 4.248 | 4.246 | 7.283 |
| eingefroren | 137 | 367 | 325 | 290 | 432 | 714 | 893 | 980 | 1.568 |

*) Erhebung ohne Kriterium des „social sexing“.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-09.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GD-10 |
| Problemfeld | Qualitätssicherung |
| Name des Indikators | Akkreditierungssituation in der Humangenetik |
| Datenquelle | <p>für die privaten Akkreditierungsfirmen Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie GmbH (DACH) und Deutsches Akkreditierungssystem Prüfwesen GmbH (DAP) = Sekretariat vom Deutschen Akkreditierungsrat (DAR). Unter: www.dar.bam.de/ast/index.html</p> <p>für die Akkreditierungsbehörde Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG). Unter: www.zlg.de/cms.php?PHPSESSID=699ad2b650429e81eaa61cac3ff5dc0f&mapid=100&hmp=4</p> <p>Zugriff: März 2009, Stand: März 2009.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Daten entstammen sämtlich den oben genannten Quellen; die Suche innerhalb der Datenbanken wurde nach der hier relevanten Art der Akkreditierung (ISO 15189 und ISO/IEC 17025) sowie auf die Akkreditierungsstellen DACH, DAP und ZLG eingegrenzt. |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | fortlaufend, mit ständiger Aktualisierung |
| Aussagefähigkeit | <p>Im Rahmen des Gentechnologieberichts wird hier erstmalig auf die Akkreditierungssituation im Untersuchungsgebiet „Humangenetik“ eingegangen. Es wird daher eine allgemeine Einführung vorausgeschickt: Aufgrund ökonomischer und technologischer Veränderungen in der Laboratoriumsdiagnostik sowie neuer regulatorischer Anforderungen im Medizinproduktebereich hat die Einführung von Qualitätsmanagementsystemen (QM-Systemen) in medizinischen Laboratorien mit nachfolgender Akkreditierung in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung in Deutschland und in Europa erlangt.</p> <p>Die Bestrebungen zur Akkreditierung medizinischer Laboratorien blicken in Deutschland mittlerweile auf eine circa 15-jährige Geschichte zurück. Mit der Gründung des nationalen, von der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) federführend koordinierten Sektorkomitees „Medizinische Laboratorien“ werden seit 1995 Akkreditierungskriterien für medizinische Laboratorien auf der Grundlage europäischer (bis 12/2002: DIN EN 45001) und internationaler Normen (seit 2000 und 2003: DIN EN ISO/IEC 17025 bzw. DIN EN ISO 15189) erarbeitet und publiziert. Im Mittelpunkt der Akkreditierungskriterien stehen zwar die normativen Anforderungen; diese werden jedoch für relevante diagnostische Teilgebiete durch so genannte Fachbereichschecklisten, die den „state of the art“ in der jeweiligen Disziplin konkretisieren, ergänzt. An der Erarbeitung der Fachbereichschecklisten sind insgesamt 14 deutsche, medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften beteiligt, die sich in einem losen Verbund, der „Arbeitsgemeinschaft Medizinischer Laboratoriumsdiagnostik“ (AML) organisieren und in Abstimmung mit dem Sektorkomitee tätig sind.</p> <p>Erste Akkreditierungen medizinischer Laboratorien wurden in Deutschland 1996 von privaten Akkreditierungsstellen ausgesprochen, oftmals jedoch noch unter Ermangelung eindeutiger Kompetenzkriterien, wie diese erst seit 1998 vollständig vom Sektorkomitee erarbeitet wurden. Heute sind vorwiegend drei Akkreditierungsstellen Bereich der Akkreditierung medizinischer Laboratorien tätig: 1. die nach Medizinproduktegesetz zuständige Behörde ZLG, 2. die Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie GmbH (DACH) sowie 3. das Deutsche Akkreditierungssystem Prüfwesen GmbH (DAP). Für das Fachgebiet Humangenetik ist seit 1995 die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik im Sektorkomitee vertreten. Seit dem Jahr 2004 existieren zusätzlich zu den normativen Kriterien die Fachbereichschecklisten zur Humangenetik, die sich in einen molekular- und zytogenetischen Anteil differenzieren.</p> <p>Bei der Mehrzahl der medizinischen Laboratorien, die das Untersuchungsgebiet „Humangenetik“ führen, handelt es sich um Einrichtungen der Laborchemie und der Klinischen Medizin, die die häufigen Polymorphismen bestimmen. Von den akkreditierten Laboren, die genuin humangenetische Leistungen erbringen, sind bislang sechs Einrichtungen an einer Universität geführt, die anderen werden von niedergelassenen Ärzten geleitet.</p> |

Abbildung 9: Anzahl akkreditierter medizinischer Laboratorien im Fachgebiet Humangenetik



Säule 1: In Deutschland sind derzeit ca. 374 medizinische Labore akkreditiert (Stand 16.03. 2009), 254 davon durch private Akkreditierungsfirmen (DACH und DAP) nach DIN EN ISO 15189 (■); 52 weitere durch private Akkreditierungsfirmen (DACH und DAP) nach DIN EN ISO/IEC 17025 (■); 48 der 374 Labore wurden durch die Akkreditierungsbehörde ZLG nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert (■); 20 weitere Laboratorien weisen eine Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17025 auf (■).

Säule 2: Derzeit sind 113 medizinische Laboratorien im Untersuchungsgebiet Humangenetik akkreditiert (Stand 16.03. 2009): 106 davon durch die privaten Akkreditierungsstellen DACH und DAP (■) und 7 davon durch die ZLG (■).

Säule 3: Die Akkreditierung im Untersuchungsgebiet Humangenetik erfolgte für 110 von 113 Laboren nach DIN EN ISO 15189 (■), für 3 weitere Laboratorien nach DIN EN ISO/IEC 17025 (■).

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-10.

Abbildung 10: Situation von im Fachgebiet Humangenetik akkreditierten Laboratorien in Deutschland

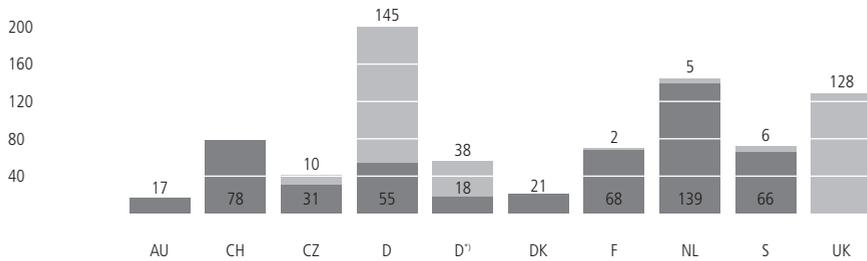


Säule 1: Von den 106 durch private Akkreditierungsstellen akkreditierten Laboratorien werden 78 privat geführt (■) und 28 Laboratorien sind in öffentlicher Hand (■).

Säule 2: Von den durch die ZLG akkreditierten Laboratorien werden 5 privat (■) und 2 öffentlich (■) geführt.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-10.

Abbildung 11: Anzahl akkreditierter medizinischer Laboratorien in verschiedenen europäischen Ländern



■ nach EN ISO 15189 ■ nach EN ISO/IEC 17025

*) Laboratorien, die nach den neuen EU Council Direktiven 90/EEC, 93/42/EEC und oder 98/79/EC akkreditiert wurden.

Quelle: Spitzenberger, F./Edelhäuser, R. (2006): Accreditation of Medical Laboratories in Europe. Statutory Framework, Current Situation and Perspectives. In: Transfus Med Hemother 33:384–392.

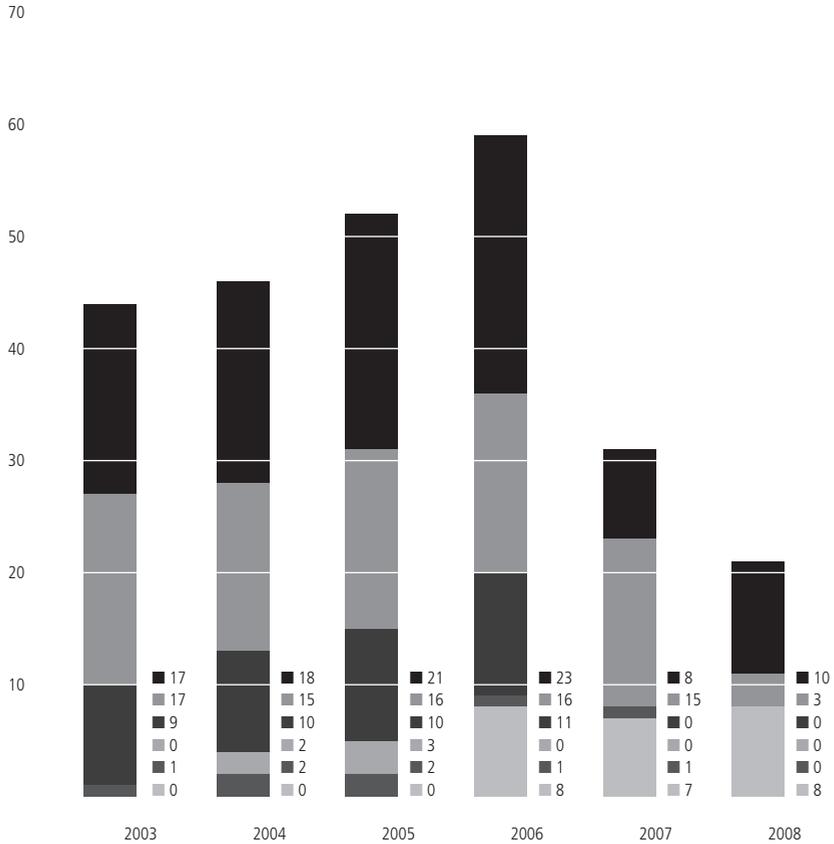
| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GD-11 |
| Problemfeld | Qualitätssicherung |
| Name des Indikators | Zahl der Ringversuche |
| Datenquelle | Datenbank des Humangenetischen Qualitätsnetzwerkes, unter dem Dach des Bundesverbandes deutscher Humangenetiker e.V. Unter: www.hgqn.org/ Zugriff: Januar 2009, Stand: Januar 2009. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Daten sind nach Jahren gelistet; weitere Suchkriterien wurden nicht berücksichtigt, das heißt es wurden ALLE Organisationen und ALLE Kategorien berücksichtigt. |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | fortlaufend, nach Jahren |
| Aussagefähigkeit | Ein Ringversuch ist eine Methode der externen Qualitätssicherung; dabei werden identische Proben in verschiedenen Laboren untersucht. Die Initiierung von Ringversuchen ist ein notwendiger Schritt hinsichtlich der Standardisierung von Messverfahren und der Reduzierung von technischen Fehlerquoten vor dem Hintergrund der Qualitätssicherung genetischer Tests. Die sinkenden Zahlen seit 2007 in Deutschland erklären sich mit der Verlagerung auf die europäische Ebene. |

Tabelle 13: Anzahl der Ringversuche (nach Jahren)

| Jahr | Zahl der Ringversuche |
|------|-----------------------|
| 2003 | 44 |
| 2004 | 47 |
| 2005 | 52 |
| 2006 | 59 |
| 2007 | 31 |
| 2008 | 21 |

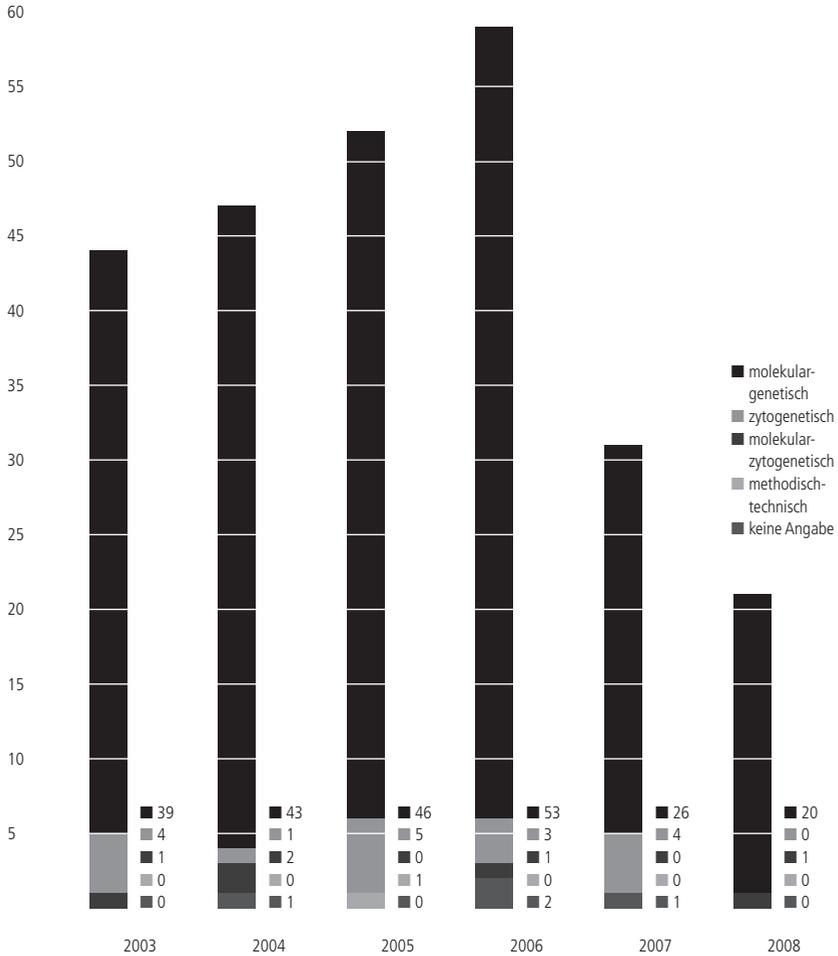
Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-11.

Abbildung 12: Anzahl der Ringversuche (nach durchführender Organisation)



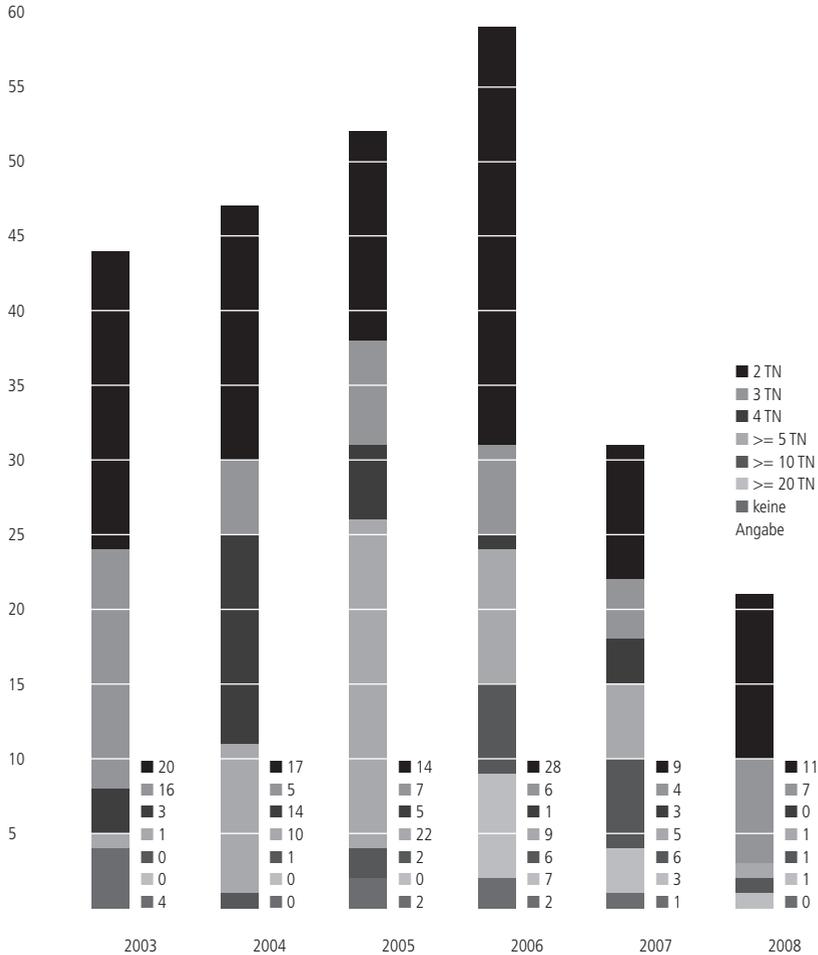
■ DGKL = Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.
 ■ BVDH = Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.
 ■ INSTAND = Institut für Standardisierung und Dokumentation im medizinischen Laboratorium e.V.
 ■ EMQN = European Molecular Genetics Quality Network
 ■ CF European Network = Cystic Fibrosis European Network
 ■ CAP = Collage of American Pathologists
 Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-11.

Abbildung 13: Anzahl der Ringversuche (nach Kategorie)



Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-11.

Abbildung 14: Anzahl der Ringversuche (nach Zahl der teilnehmenden Institutionen)



Incl. Ringversuchsleitende Institution.
 Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-11.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GD-12 |
| Problemfeld | Qualitätssicherung |
| Name des Indikators | Qualitätsentwicklung in der genetischen Beratung |
| Datenquelle | Kommission Qualitätssicherung Genetische Beratung des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker e.V., veröffentlichte Umfrage in: medgen 18/2006:229-334; Rohdaten unter: http://bvdh.de/public.php?id=56 Zugriff: Oktober 2008, Stand: September 2005. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Umfrage richtete sich an die 171 genetischen Beratungsstellen, die beim Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. geführt werden. 47 % davon nahmen an der Umfrage teil (N=80: 40 Arztpraxen, 34 Hochschulabteilungen, 4 Abteilungen eines Krankenhauses, 2 unbekannt). Die Umfrage gibt eine Momentaufnahme wieder; sie fand zwischen Juni und September 2005 statt; die Daten wurden 2006 veröffentlicht. |
| Gliederung der Darstellung | a) Beratungsfälle nach Berufsgruppen; b) Zahl der in der genetischen Beratung Tätigen; c) Zeitspanne zwischen Beratung und Absendung der Proben (pränatal und prädiktiv; Hochschule/ Klinik und Niederlassungen) |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und umfasst knapp die Hälfte aller genetischer Beratungsstellen (siehe Abgrenzung der Berechnungsgrößen). Vor dem Hintergrund der Entwicklung qualitätssichernder Maßnahmen in der genetischen Beratung wird ein Eindruck über den Stand der strukturellen Rahmenbedingungen gegeben. |

Tabelle 14: Anzahl der Beratungsfälle (Stichprobe, nach Berufsgruppen)

| Berufsgruppe | Anzahl (Anteil) |
|--|-----------------|
| Fachärzte für Humangenetik | 26.987 (= 67 %) |
| Ärzte mit Zusatzbezeichnung Med. Genetik | 6.843 (= 17 %) |
| Ärzte in Weiterbildung | 6.495 (= 16 %) |

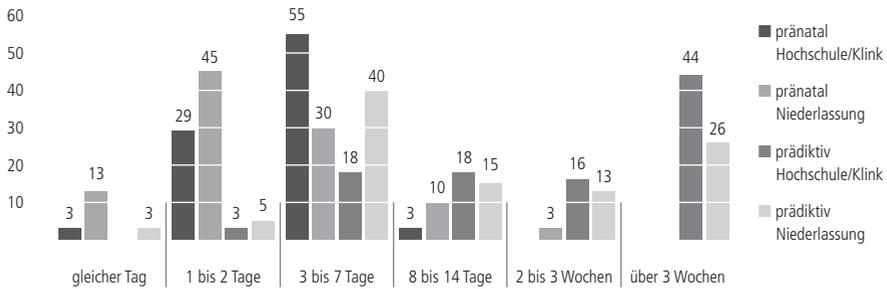
Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-12.

Tabelle 15: Zahl der in der genetischen Beratung Tätigen (Stichprobe)

| | Anzahl der MitarbeiterInnen | durchschnittliche Arbeitszeit pro Mitarbeiter (in %) |
|---|-----------------------------|--|
| Fachärzte für Humangenetik | 113 | 44 |
| Ärzte mit Zusatzbezeichnung Med. Genetik | 24 | 43 |
| Ärzte in Weiterbildung (einschließlich AiP) | 79 | 23 |
| Sozialarbeiter | 3 | 35 |
| Psychologen | 2 | 100 |
| Pflegepersonal | 6 | 58 |
| ArztshelferInnen | 75 | 21 |
| Bürokräfte | 78 | 37 |
| Sonstige | 8 | 30 |

Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-12.

Abbildung 15: Zeitspanne zwischen Beratung und Absendung der Proben (in %)



Quelle: siehe Indikatorenblatt GD-12.

3.5 Kernaussagen und Handlungsbedarf

3.5.1 Kernaussagen

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

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

Gestützt auf die Chip-Technologie wurde eine große Anzahl neuer DNA-Varianten identifiziert, so genannte „copy number variants“ (CNVs), die wenige Tausend bis mehrere Millionen Basenpaare umfassen und von Individuum zu Individuum erheblich variieren können. Die Unterscheidung pathogenetisch relevanter und funktionell neutraler CNVs ist jedoch ein großes Problem, welches sich wahrscheinlich nur durch serielle Untersuchung großer Kohorten von Patientinnen und Patienten sowie gesunden Kontrollen lösen lässt.

Die Kosten für die DNA-(Re-)Sequenzierung werden in den kommenden Jahren weiter drastisch zurückgehen, sodass die Sequenzierung eines humanen Genoms für 1.000 US\$ schon in wenigen Jahren möglich erscheint. Dies wird weitreichende Konsequenzen für die Genomforschung und für die molekulare Diagnostik bekannter Gendefekte haben. Bereits jetzt zeichnet sich ab, dass die individuellen Unterschiede auf DNA-Niveau noch weitaus größer sind als bisher bereits angenommen; das wird die Erkennung medizinisch relevanter Sequenzveränderungen zusätzlich erheblich komplizieren.

Mit der Verabschiedung des Gendiagnostikgesetzes im April 2009 hat der Gesetzgeber für die genetische Diagnostik einen Arztvorbehalt fixiert und die Akkreditierung der Laboratorien vorgeschrieben, die genetische Analysen durchführen. Der genetischen Beratung kommt in dem

Gesetz ein besonders Gewicht zu. Speziell bei pränataler und prädiktiver Diagnostik ist sie vor und nach der Untersuchung verpflichtend. Das Gesetz verbietet heimliche Abstammungsgutachten. Im Arbeits- und Versicherungsrecht wird jetzt im Wesentlichen die bestehende Praxis gesetzlich vorgeschrieben. Neu ist das explizite Verbot vorgeburtlicher Untersuchungen auf spätmanifestierende Krankheiten. Eine hohe Verantwortung kommt der geplanten Gendiagnostik-Kommission zu, der weitreichende Kompetenzen übertragen werden.

3.5.2 Handlungsbedarf

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

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

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

- ▶ sich mit den Konsequenzen der rasanten Entwicklung auf dem Gebiet der Genomsequenzierung für die Gesundheitsforschung und Krankenversorgung zu befassen und geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um eine der Wirtschaftskraft und dem Forschungspotenzial unseres Landes angemessene deutsche Beteiligung zu ermöglichen;
- ▶ im Rahmen von Untersuchungen zur genetisch bedingten Variabilität des Menschen den Schwerpunkt auf die Erforschung von pathogenetisch relevanten Veränderungen zu legen, die Etablierung entsprechender Kohorten von Patientinnen und Patienten sowie deren Familien zu fördern und bereits vorhandene, geeignete Kohorten zu identifizieren. Nach britischem Vorbild wird in diesem Zusammenhang die Einsetzung eines Gremiums aus

Vertretern der relevanten Forschungsgebiete (Humangenetik/Genomforschung, Epidemiologie, klinische Forschung, Infektionsbiologie und Arzneimittelforschung) empfohlen;

- ▶ parallel hierzu sollten die datenschutzrechtlichen und gesellschaftlichen Rahmenbedingungen für die humangenetische Forschung unter der Nutzung von Biobanken geklärt werden. Da die Inanspruchnahme dieser Proben oftmals länderübergreifend erfolgt, sollte eine Regelung auf EU-Ebene angestrebt werden;
- ▶ die klinische Genetik nach dem Vorbild anderer europäischer Länder wie Großbritannien, den Niederlanden, Belgien und Dänemark an großen (universitären) Zentren zu konzentrieren, zu vernetzen und massiv zu verstärken, um die Erkennung krankheitsrelevanter Genomveränderungen zu beschleunigen, einheitliche Qualitätsstandards für die Genomdiagnostik zu gewährleisten, zusätzliche Kapazität zur Vermittlung dieser Informationen im Rahmen der genetischen Beratung zu schaffen und dem sich abzeichnenden akuten Mangel an ausgebildetem Fachpersonal zu begegnen.

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

Darüber hinaus sollten Genetik und Genomik deutlich stärker als bisher in den medizinischen Curricula verankert werden. Wichtig erscheint zudem, dass die Grundlagen hierfür bereits an den Schulen vermittelt werden. Trotz der gerade erst erfolgten Verabschiedung des Gendiagnostikgesetzes ist die Diskussion über den Umgang mit genetischen Daten nicht beendet. Sie darf nicht auf die beteiligten Sachverständigen beschränkt bleiben, weil dieses Thema viele Facetten hat und jedes einzelne Individuum betrifft. So wird es aufgrund der neuen diagnostischen Möglichkeiten in Zukunft immer einfacher werden, sich detaillierte Informationen zu eigenen genetischen Dispositionen zu verschaffen. Daraus resultiert ein Konflikt zwischen dem individuellen Recht auf Wissen und dem Recht auf Nichtwissen Dritter, von Verwandten bis hin zu Mitglidern derselben Bevölkerungsgruppe. Dieser Konflikt wird sich

in Zukunft verschärfen. Um sich damit auseinandersetzen zu können, muss die Gesellschaft über die Konsequenzen der Genomforschung und Gendiagnostik umfassend informiert werden. Deutschland hat auf diesem Sektor gegenüber Nachbarländern einen deutlichen Rückstand, und die Bundesregierung wird aufgefordert, hier durch geeignete Maßnahmen Abhilfe zu schaffen.

4. Themenbereich Gentherapie: Somatische Gentherapie

Inhaltsübersicht

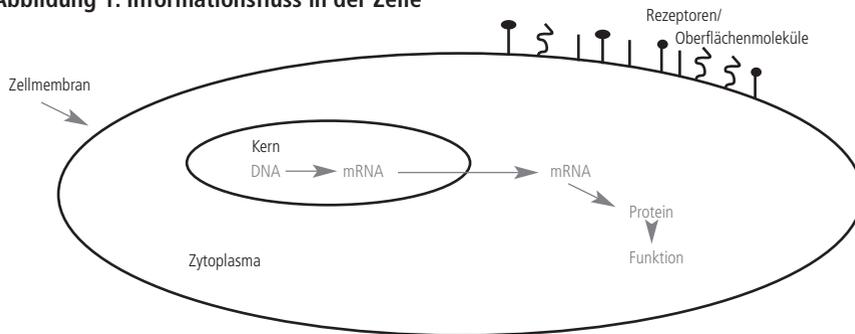
| | | |
|---------|---|-----|
| 4.1 | Stand und Entwicklung der Gentherapie in Deutschland | 170 |
| 4.1.1 | Vektorologie: Spezifität, Effizienz und Sicherheit von Vektoren | 172 |
| 4.1.2 | Gentherapiestudien zur Behandlung verschiedener Indikationen | 179 |
| 4.1.2.1 | Onkologische Erkrankungen | 179 |
| 4.1.2.2 | (Kardio-) vaskuläre Erkrankungen | 186 |
| 4.1.2.3 | Infektionserkrankungen | 186 |
| 4.1.2.4 | Neurologische Erkrankungen | 189 |
| 4.1.2.5 | Okulare Erkrankungen | 190 |
| 4.1.2.6 | Monogene Erkrankungen | 191 |
| 4.2 | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Gentherapie in Deutschland | 198 |
| 4.2.1 | Darstellung der Problemfelder | 198 |
| 4.2.2 | Daten zu ausgewählten Indikatoren | 205 |
| 4.3 | Kernaussagen und Handlungsempfehlungen | 236 |
| 4.3.1 | Somatische Gentherapie | 236 |
| 4.3.2 | Enhancement | 236 |
| 4.3.3 | Keimbahnintervention | 237 |
| 4.3.4 | Öffentliche und private Förderung | 237 |

4. Themenbereich Gentherapie: Somatische Gentherapie

4.1 Stand und Entwicklung der Gentherapie in Deutschland*

Gene sind Informationseinheiten, die in Form der chemischen Substanz Desoxyribonukleinsäure (DNA) in der Zelle vorliegen (Abbildung 1). Das Ablesen der Gene erfolgt durch RNA-Polymerasen, eine besondere Klasse von Enzymen. Im Ergebnis dieses als Transkription bezeichneten Vorgangs entsteht nach weiteren Prozessierungsschritten die so genannte messenger Ribonukleinsäure (mRNA). Diese umfasst die kodierenden Bereiche des Gens und wird aus dem Zellkern in das Zytoplasma der Zelle transportiert, um dort als Matrize für die Erstellung von Proteinen verwendet zu werden. Den Vorgang der Proteinsynthese – basierend auf der Primärsequenz der mRNA – bezeichnet man als Translation. Die Proteine nehmen in der Zelle beziehungsweise im Gesamtorganismus so unterschiedliche Aufgaben wie Strukturierung, Transport verschiedenster Substanzen, Signalweiterleitung, Reparatur der Erbinformation oder Kontrolle und Durchführung der Zellvermehrung wahr.

Abbildung 1: Informationsfluss in der Zelle



Das Genom der Zelle befindet sich im Zellkern. Die Erbinformation ist dort in Form der DNA gespeichert. Die einzelnen Informationseinheiten, die Gene, werden bei Bedarf in mRNA transkribiert. Die mRNA wird in das Cytoplasma transportiert und dient dort als Matrize für die Herstellung des entsprechenden Proteins.

Quelle: eigene Darstellung.

Die Genexpression wird in der Zelle streng kontrolliert, damit nur diejenigen Proteine, die tatsächlich erforderlich sind, produziert werden. Benötigt werden hierzu spezifische Kontrollelemente; diese transkriptionellen Kontrollelemente werden als Promotoren bezeichnet. Die Aktivität der Promotoren kann durch enhancer-Sequenzen gesteigert oder durch silencer-Sequenzen negativ beeinflusst werden.¹

Wird die Sequenz eines Gens durch Umwelteinflüsse oder durch Fehler bei der Zellvermehrung verändert (Mutation), kann es zum Funktionsverlust oder zu einer gesteigerten Aktivität des entsprechenden Proteins kommen. Je nach Funktion des Proteins sind Schädigungen des gesamten Organismus möglich. Diese können sich als genetische Erkrankungen äußern oder zusammen mit weiteren Veränderungen zur Ausbildung von Tumoren führen.

Seitdem diese Zusammenhänge bekannt sind und entsprechende Techniken zur Verfügung stehen, wird unter anderem versucht, *genetische* Erkrankungen durch die Wiederherstellung der fehlenden oder fehlerhaften Funktion zu heilen oder einen Ausbruch der Erkrankung zu verhindern. Hiermit ist *Gentherapie* auch definiert – „als das Einbringen von Genen in Gewebe oder Zellen mit dem Ziel, durch die Expression und Funktion dieser Gene therapeutischen oder präventiven Nutzen zu erlangen.“² Neben der ursprünglichen Idee, dies durch Einbringen einer intakten Version des defekten Gens zu erreichen, boten sich mit der Entdeckung, dass die Genexpression auch auf der Ebene der mRNA kontrolliert werden kann, eine Reihe neuer Möglichkeiten, wie zum Beispiel die Verwendung von siRNA/micro-RNAs oder von Ribozymen.³

* Unter Verwendung des Gutachtens und Beiträgen von Hildegard Büning; siehe Anhang, Beiträge und Gutachten.

- 1 Enhancer-Sequenzen werden auch als cis-aktivierende Elemente bezeichnet. An sie binden Transkriptionsaktivatoren, die mit der RNA-Polymerase II interagieren und die Initiation der Transkription stimulieren; silencer-Sequenzen können als cis-reprimierende Elemente bezeichnet werden. An sie binden Transkriptionsrepressoren, die mit der RNA-Polymerase II interagieren und die Transkription hemmen; Löffler (2006).
- 2 Definition der Deutschen Forschungsgemeinschaft, DFG (2007:3).
- 3 siRNA/micro-RNAs sind kurze RNA-Sequenzen, die mit mRNAs interagieren können, welche eine komplementäre Sequenz aufweisen; diese Bindung verhindert die Translation der entsprechenden mRNA. Ribozyme sind RNA-Moleküle, die als Biokatalysatoren wirken; sie katalysieren zum Beispiel die Spaltung von Phosphodiesterbindungen in Nukleinsäuren; Löffler (2006).

4.1.1 Vektorologie: Spezifität, Effizienz und Sicherheit von Vektoren

Unabhängig davon, ob Gene oder regulatorisch-wirkende RNA-Moleküle verwendet werden, muss immer ein Transfer der Nukleinsäure in die Zielzelle erfolgen. Hierbei unterscheidet man zum einen die Art des Transfers und zum anderen die Transportvehikel. Findet der Gentransfer im Körper des Patienten statt, spricht man von einem in-vivo-Gentransfer. Dieser kann lokal oder systemisch erfolgen. Im Falle des lokalen in-vivo-Gentransfers wird das Gentransfervehikel direkt an diejenige Stelle appliziert, an der auch die Expression der eingebrachten Nukleinsäure erfolgen sollen, während bei einem systemischen in-vivo-Gentransfer eine Applikation in die Blutbahn erfolgt. Vom in-vivo-wird der ex-vivo-Gentransfer unterschieden, bei dem der Transfer außerhalb des Körpers stattfindet und die modifizierten Zellen anschließend in den Patienten eingebracht werden. Unabhängig von der Art des Gentransfers werden für diesen Vorgang Vehikel benötigt, die als Vektoren bezeichnet und in nicht-virale und virale Vektoren unterschieden werden (Hucho et al., 2008:41–43).

Der einfachste nicht-virale Vektor ist DNA. Sie wird normalerweise in Form von Plasmid-DNA⁴ eingesetzt, die durch direkte Injektion, Elektroporation⁵ oder Ultraschall in die Zelle eingebracht wird; sie kann jedoch auch mit kationischen Lipiden, Polymeren oder Peptiden komplexiert werden. In Form dieser Komplexe kann die DNA auch ohne physikalische Hilfsmittel in die Zelle eingeschleust werden. Außerdem ist die komplexierte DNA vor DNA-abbauenden Enzymen, die sich unter anderem im Serum des Patienten befinden, geschützt. Die Plasmid-DNA kodiert hierbei nicht nur für das Transgen⁶, sondern enthält auch die entsprechenden Kontrollelemente, die die Expression des Transgens steuern. Außerdem enthält sie DNA-Sequenzen, die für die Vektorproduktion, die in Bakterien erfolgt, benötigt werden (Gill et al., 2009).

Nicht-virale Vektoren lassen sich unkompliziert in großen Mengen und in einer für die klinische Anwendung geeigneten Reinheit produzieren. Sie unterliegen im Gegensatz zu den viralen Vektoren kaum einer Größenlimitation, was sie zu idealen Kandidaten für den Transfer sehr großer Gene macht (Boeckle/Wagner, 2006). Sie eignen sich ebenfalls hervorragend für den Transfer von kurzen RNA-Sequenzen. Die Achillesferse der nicht-viralen Vektoren ist demgegenüber die Effizienz der

4 Bakterien verfügen über Satelliten-DNA, die als Plasmid-DNA bezeichnet wird. Es handelt sich dabei um ringförmig-geschlossene DNA-Moleküle, die sich unabhängig vom bakteriellen Chromosom replizieren können und unter anderem für Antibiotikaresistenzen kodieren; Löffler (2006).

5 Bei der Elektroporation wird die Zellmembran durch einen elektrischen Impuls vorübergehend geöffnet, sodass Moleküle aus der Umgebung aufgenommen werden können.

6 Als Transgen bezeichnet man ein Gen, das in eine Zelle eingeschleust wird.

intrazellulären Prozessierung (Boeckle/Wagner, 2006; Gill et al., 2009). Auch weisen die nicht-viralen Vektoren der ersten Generation keine Spezifität auf, das heißt sie können verschiedenste Zelltypen und Gewebe transduzieren (Boeckle/Wagner, 2006; Gill et al., 2009). Diese Fähigkeit ist für einen ex-vivo-Gentransfer vorteilhaft, führt aber bei in-vivo-Applikationen zum Gentransfer in Nicht-Ziel-Zellen. Da die DNA, die durch einen nicht-viralen Gentransfer in die Zelle eingebracht wird, in der Regel nicht in das Genom der Zelle eingebaut wird, kommt es mit jeder Zellteilung zu einem „Ausdünnen“ der transferierten Nukleinsäure, weshalb der Gentransfer in sich teilenden Zellen nur transient ist.

Virale Vektoren leiten sich von Viren ab. Viren können sich außerhalb von Zellen nicht vermehren und haben daher im Laufe der Evolution effiziente Mechanismen entwickelt, in die Zelle einzudringen und die virale Erbinformation im zellulären Ziel-Kompartiment ablesen zu lassen. Diese Mechanismen werden bei der Verwendung von viralen Vektoren ausgenutzt. Für den viralen Zelleintritt stehen dabei zwei grundsätzlich verschiedene Mechanismen zur Verfügung (Mudhakar/Harashima, 2009): So gelangen behüllte Viren und davon abgeleitete retro- oder lentivirale Vektoren über Membranfusion in die Zelle, während Vektoren, die auf unbehüllte Viren wie zum Beispiel adeno- oder Adeno-assoziierte Viren zurückgehen, durch eine Rezeptor-vermittelte Endozytose aufgenommen werden. Ferner unterscheiden sich Viren/virale Vektoren in der Nukleinsäure, in dem zellulären Kompartiment, in dem die Genexpression und Replikation stattfindet sowie in der Persistenz der Zelltransduktion (Tabelle 1).

Die Herstellung viraler Vektoren ist sehr aufwändig. Bestehende Protokolle werden kontinuierlich verfeinert, sowohl um die Herstellungsprozesse zu vereinfachen als auch um die Produktionsmenge zu erhöhen. Virale Vektoren sind zudem häufig weniger stabil als nicht-virale Vektoren, wodurch sich besondere Anforderungen an Lagerung und Transport ergeben. Ferner ist die Aufnahmekapazität für Fremd-DNA/-RNA begrenzt; sie darf in der Regel die Größe des natürlichen Genoms nur geringfügig überschreiten. Daher werden alle nicht-essenziellen viralen Gene aus dem Vektorgenom entfernt (Abbildung 2). Aus Sicherheitsgründen entfernt man zusätzlich diejenigen Gene, die für die Virusreplikation benötigen werden.⁷

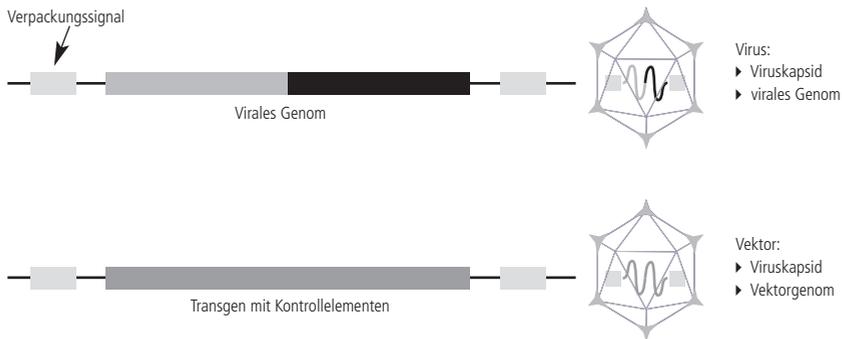
7 Die einzige Ausnahme stellen onkolytische Viren dar: Ihre Replikationsfähigkeit wird bei einer besonderen Form der anti-Tumorthherapie (Virotherapie) benötigt.

Tabelle 1: Eigenschaften von viralen Vektoren, die häufig in Gentherapiestudien verwendet werden

| Vektoren | basierend auf | behüllt | Nukleinsäure |
|-------------------|--------------------------|---------|--------------|
| retrovirale | Retroviren | ja | RNA |
| lentivirale | Lentiviren | ja | RNA |
| adenovirale | Adenoviren | nein | DNA |
| adeno-assoziierte | adeno-assoziierten Viren | nein | DNA |

*) Die Immunogenität ist bei ex-vivo-Anwendungen in jedem Fall eher gering. Bei in-vivo-Anwendungen hängt die Immunogenität von der verwendeten Verpackungs-Zell-Linie und dem Hüllprotein ab.

Abbildung 2: Baupläne von Viren und viralen Vektoren



Virale Vektoren weisen dieselbe Außenhülle (Viruskapsid oder -hülle) auf, wie die Viren aus denen sie entwickelt wurden. Das Genom viraler Vektoren enthält ebenfalls die Signalsequenz (Verpackungssignal), durch die das Genom als solches erkannt und in das Viruskapsid eingeschleust wird. Vektorgenome enthalten im Gegensatz zu viralen Genomen keine Gene, die die virale Replikation initiieren können. Außerdem wird versucht, die Anzahl an viralen Genen so weit wie möglich zu reduzieren, um so „Platz“ für das Transgen und seine Kontrollelemente zu schaffen. Im Idealfall werden alle viralen Gene entfernt. Solche Vektoren bezeichnet man als gut-less Vektoren.

Quelle: eigene Darstellung.

Fortsetzung von Tabelle 1

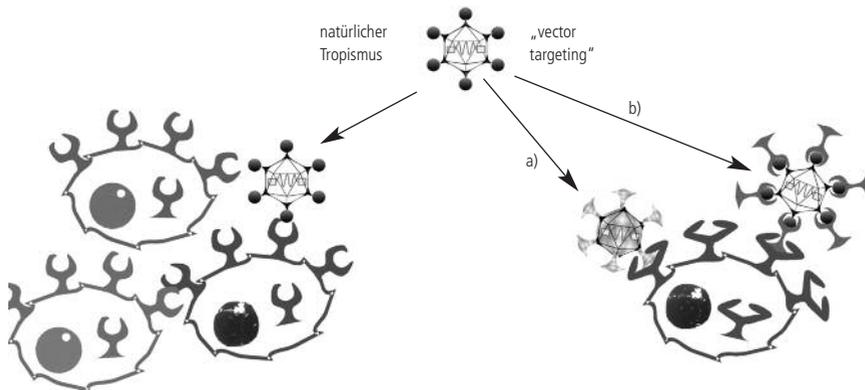
| Verpackungskapazität | Integration ins Zellgenom | Gentransfer in ruhende Zellen | Stabiler Gentransfer in ruhende Zellen | Stabiler Gentransfer in proliferierende Zellen | Immunogenität |
|----------------------|---------------------------|-------------------------------|--|--|--------------------|
| 8 kb | ja | nein | ja (nach erfolgreicher Transduktion) | ja | hoch ¹⁾ |
| 8 kb | ja | ja | ja | ja | hoch ¹⁾ |
| > 30 kb | nein | ja | ja | nein | hoch |
| 4,5 kb | nein | ja | ja | nein | niedrig |

Ein großes Problem bei der Anwendung viraler Vektoren ist ihre Immunogenität, die häufig mit einer Re-Applikation des Vektors interferiert. Ferner besitzen weite Teile der Bevölkerung bereits Antikörper gegen eine Reihe der in der klinischen Anwendung befindlichen viralen Vektoren, was bereits die initiale Vektorgabe in ihrer Effizienz beeinträchtigen kann. Auch die Spezifität des Gentransfers ist problematisch, da virale Vektoren häufig ein breites Spektrum an möglichen Zielzellen besitzen, woraus sich – wie bei nicht-viralen Vektoren – bei der in-vivo-Applikation das Risiko des Gentransfers in Nicht-Ziel-Zellen ergibt.

Obwohl mit den bereits vorhandenen Vektoren erste klinische Erfolge erzielt werden konnten, sind die Vektoren häufig der limitierende Faktor für den Erfolg einer Gentherapiestudie. Daher hat sich ein eigenes Forschungsgebiet, die Vektorologie, entwickelt, um beispielsweise die Spezifität und die Effizienz des Gentransfers zu optimieren oder die Vektorsicherheit zu erhöhen. Ein Teilbereich der Vektorologie, das so genannte „vector targeting“ (Abbildung 3), befasst sich mit der gezielten Veränderung des Vektor-Tropismus (Boeckle/Wagner, 2006; Buchholz et al. 2008; Buning et al., 2008; Kreppl/Kochanek, 2008). Der natürliche Zelltropismus eines Virus/viralen Vektors wird durch kurze Aminosäureabschnitte innerhalb von Proteinen der Virushülle beziehungsweise des Viruskapsids bestimmt. Diese Abschnitte werden als Liganden bezeichnet und fungieren wie ein Schlüssel der zu Rezeptoren/Oberflächenmolekülen auf der Zelle passt. Ist die „Schlüssel-Schloss-Bindung“ erfolgreich, erfolgt die Aufnahme des Virus in die Zelle. Im „vector targeting“ werden Techniken entwickelt, die „Schlüssel-Schloss-Interaktion“ so zu verändern, dass der Vektor nur noch das Schloss auf der gewünschten Zielzelle erkennt. Eine Möglichkeit dies zu

erreichen, sind bi-spezifische Antikörper, die sich dadurch auszeichnen, dass sie mit zwei verschiedenen Zielmolekülen gleichzeitig reagieren können. Bindet der eine Teil an das Viruskapsid, während der zweite Teil an einen Rezeptor auf der Zielzelle bindet, ermöglicht diese Interaktion den Eintritt des Vektors in die Zelle. Handelt es sich dabei um einen Rezeptor, der nur auf der Zielzelle vorkommt und wurden alle natürlichen Liganden im Viruskapsid unbrauchbar gemacht, dann wird der Vektor nur noch diesen einen Zelltyp transduzieren, das heißt der Gentransfer erfolgt zelltypspezifisch. Andere Möglichkeiten, den Tropismus zu verändern, sind zum Beispiel die chemische Kopplung eines neuen Liganden an das Viruskapsid, der die Interaktion mit einem zellulären Rezeptor vermittelt oder die Einfügung einer neuen Ligandensequenz in die Aminosäuresequenz der Kapsidproteine oder der integralen Virushüllproteine. Analog kann die Spezifität nicht-viraler Vektoren erhöht werden. Hierzu werden die Liganden, die die Spezifität vermitteln sollen, in den Komplex integriert, den die DNA mit kationischen Lipiden, Proteinen oder Polymeren bildet.

Abbildung 3: Techniken des „vector targeting“



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

Quelle: eigene Darstellung.

Die zweite Möglichkeit, auf die Spezifität des Gentransfers Einfluss zu nehmen, ist die Wahl der Promotoren, die die Transgenexpression steuern. Handelt es sich hierbei um Promotoren, die nur in einem Zelltyp aktiv sind, kann die Expression des Transgens durch die Verwendung dieses Promotors auf diesen Zelltyp beschränkt werden (Gill et al., 2009). Micro-RNAs bieten eine weitere Möglichkeit, die Transgenexpression zu restringieren. Bindet die micro-RNA an ihre Zielsequenz, wird die entsprechende mRNA von der Zelle abgebaut. Wird in die Transgenesequenz eine Bindesequenz zum Beispiel für eine micro-RNA eingebracht, die nur in Antigen-präsentierenden Zellen aktiv ist, kann verhindert werden, dass das Transgenprodukt in diesen Zellen hergestellt und anschließend dem Immunsystem präsentiert wird (Brown et al., 2006; Brown et al., 2007; Gentner et al., 2009).

Dies sind nur einige Beispiele von Techniken, durch die die Spezifität des Gentransfers sowohl von viralen als auch von nicht-viralen Vektoren erhöht werden kann. Sie können kombiniert werden, wodurch das Risiko der genetischen Manipulation von Nicht-Ziel-Zellen nochmals deutlich verringert wird.

Vergleichbar mit der Spezifität kann auch die Effizienz des Gentransfers an mehreren Schritten optimiert werden. Bei den viralen Vektoren stellt sich häufig das Problem, dass den Zielzellen der Rezeptor für das gewünschte Vektorsystem fehlt. In diesen Fällen können ebenfalls die bereits erwähnten „vector targeting“-Techniken verwendet werden, um einen Gentransfer mit dem gewünschten Vektor in die gewünschte Zielzelle zu erreichen. Nach dem Zelleintritt muss das Genom in ein zelluläres Kompartiment verbracht werden, an dem die Genexpression erfolgen kann. Bei den allermeisten Vektoren handelt es sich dabei um den Zellkern. Da die viralen Vektoren dieselben Transport- und intrazellulären Prozessierungsmechanismen verwenden wie die Viren, von denen sie abstammen, erfolgen diese Schritte für virale Vektoren meistens sehr effizient. Im Gegensatz zu den viralen Vektoren stellt die intrazelluläre Prozessierung für die nicht-viralen Vektoren eine Limitation dar (Boeckle/Wagner, 2006). Ein Beispiel ist die Freisetzung aus den Endosomen.⁸ Viren und virale Vektoren haben Mechanismen entwickelt, sich aus den Endosomen zu befreien, bevor diese mit Lysosomen⁹ verschmelzen. Nicht-viralen

8 Endosomen sind Membran-umschlossene Vesikel, die sich nach der Bindung von Ligand und Rezeptor von der Zellmembran abschnüren und so beide Komponenten in die Zelle einschleusen.

9 Lysosomen sind Membran-umschlossene Vesikel, die ihren Inhalt mit Hilfe von Enzymen abbauen. Sie dienen der Bereitstellung von Nährstoffen, dem Abbau von extrazellulären Molekülen und Partikeln, Membranproteinen und -lipiden und sind an Schutz- und Abwehrmechanismen beteiligt; Löffler (2006).

Vektoren der ersten Generation fehlen diese Fähigkeiten, sodass ein Großteil der eingeschleusten nicht-viralen Vektoren von der Zelle abgebaut wird, ohne dass die transferierte Nukleinsäure in den Zellkern eingebracht werden konnte. Komplexiert man die DNA jedoch mit chemischen Substanzen, die Endosomen zum Platzen bringen, lässt sich die Effizienz des Gentransfers nicht-viraler Vektoren deutlich steigern (Boeckle/Wagner, 2006). Durch Verwendung von spezifischen Signalsequenzen, die in der Zelle als Kerntransportsignal erkannt werden, lässt sich die Effizienz ebenfalls steigern. In der Zwischenzeit konnten außerdem Nukleinsäuresequenzen identifiziert werden, die ein Abschalten der Genexpression verhindern und so zur Stabilität des Gentransfers beziehungsweise der Transgenexpression beitragen (Gill et al., 2009).

Virale und nicht-virale Vektoren sollen aber nicht nur einen effizienten und zelltyp-spezifischen Gentransfer (in vivo) vermitteln, sie sollen außerdem so sicher wie möglich sein. Vektoren, die sehr effizient und spezifisch ihre Zielzellen transduzieren, leisten bereits einen deutlichen Beitrag zur Vektorsicherheit, da zum einen deutlich weniger Vektoren appliziert werden müssen und zum anderen eine mögliche Beeinträchtigung der Funktion von Nicht-Zielzellen verhindert werden kann.

Für die meisten gentherapeutischen Anwendungen wäre ein stabiler Gentransfer wünschenswert. Vektoren, die ihr Genom nicht integrieren, können jedoch in proliferierenden Zellen nur einen transienten Gentransfer vermitteln. Auf der anderen Seite kann die Verwendung von Vektoren, die ihr Vektorgenom integrieren, eine Insertionsmutagenese auslösen.¹⁰ Aus dieser Problematik heraus entwickelte sich der Teilbereich des „genomischen targetings“. Ziel dieser Forschungsrichtung ist der gezielte Einbau der transferierten Nukleinsäure in das Genom der Wirtszelle und zwar entweder in einen Genombereich, in dem der Einbau keine negativen Konsequenzen für die Zelle hat („safe harbour“), oder aber als Ersatz für den defekten Genabschnitt („gene replacement“) (Boeckle/Wagner, 2006). Alternativ werden Vektorgenome entwickelt, die nicht integrieren, aber stabil in der Zelle verbleiben, zum Beispiel als Minichromosomen (Boeckle/Wagner, 2006).¹¹

¹⁰ Durch den Einbau des Vektorgenoms kann die Information für ein essenzielles Gen oder seine Regulation zerstört werden. Dadurch kann es zur Entstehung eines Tumors kommen; diesen Vorgang nennt man Insertionsmutagenese.

¹¹ In den Bereich Vektorsicherheit gehören auch Forschungsinitiativen, die grundlegende Mechanismen des Vektoreintritts, der Vektorprozessierung, der Vektorgenompersistenz, der Immunogenität von Vektoren und Transgenen/Transgenprodukten oder die Konsequenz der genetischen Modifikation für die Zelle untersuchen.

4.1.2 Genterapiestudien zur Behandlung verschiedener Indikationen

Wie bereits im ersten Forschungsbericht (Hucho et al., 2008) erwähnt, findet sich eine Datensammlung zu den bereits durchgeführten und derzeit aktiven Genterapiestudien in Deutschland im Deutschen Register für somatische Gentransferstudien (DeReG). Einen Überblick über die internationalen Studien bietet die Fachzeitschrift „The Journal of Gene Medicine“.¹² Mit Stand vom September 2008 werden dort 1472 Genterapiestudien gelistet, wobei es sich überwiegend um Phase-I-Studien handelt (60,3%).¹³ Der Anteil an Phase-I/II-Studien liegt bei 19 %, gefolgt von Phase-II- (16,6 %) und Phase-III-Studien (3,2 %). Von den möglichen Indikationen steht die Entwicklung von neuen Strategien zur Behandlung onkologischer Erkrankungen im Vordergrund (Abbildung 4). Aufgrund der großen Anzahl an Genterapiestudien können im Folgenden für die einzelnen Indikationen nur einige Beispiele näher besprochen werden.

4.1.2.1 Onkologische Erkrankungen

Das Robert-Koch-Institut definiert Krebs als einen Überbegriff für alle bösartigen Neubildungen einschließlich primär systemischer Lymphome und Leukämien (RKI, 2008). Die Weiterentwicklung konventioneller genauso wie die Entwicklung genterapeutischer Behandlungsstrategien für onkologische Erkrankungen wird durch die Komplexität der Erkrankung erschwert. Eine Vielzahl von Faktoren ist an der Ausbildung und dem Überleben des Primärtumors sowie an der Ausbreitung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) beteiligt. Zudem sind viele der zu Grunde liegenden Mechanismen der Tumorgenese noch nicht aufgeklärt.

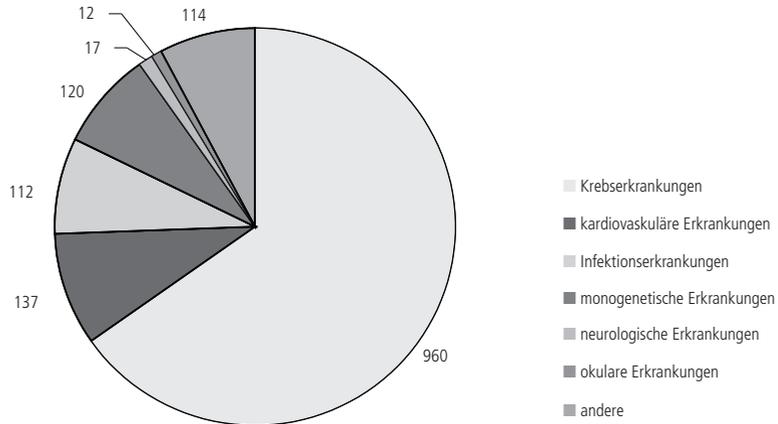
Die Inzidenz onkologischer Erkrankungen nimmt mit dem Lebensalter zu: Das mittlere Erkrankungsalter für Männer und Frauen liegt in Deutschland bei etwa 69 Jahren (RKI, 2008). Für das Jahr 2004 (neuere Daten liegen nicht vor) schätzte das RKI die Anzahl an

12 www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/; Stand September 2008 [26.03. 2009]. Diese Quelle wurde hier für die statistischen Angaben verwendet.

13 Klinische Studien werden üblicherweise in vier Phasen unterteilt; u. a. Hucho et al. (2008:48):

Phase I: erste Anwendung am Menschen, Exploration des Dosisbereichs, pharmakologische Aspekte, Wirkung und Verträglichkeit, sehr wenige Probanden/Patienten; Phase II: Dosisfindung mit mehreren Vergleichsgruppen, Wirkung und Verträglichkeit bei Patienten;

Phase III: Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit bezüglich häufiger Nebenwirkungen, umfangreiche randomisierte kontrollierte klinische Studien; Phase IV: es können die Wirkungen einer neuen Therapie in ihrer zugelassenen Anwendung weiter untersucht bzw. beobachtet werden.

Abbildung 4: Indikationen für gentherapeutische Studien

Die Zuordnungen der Erkrankungen zu einer bestimmten Indikation ist zum Teil schwierig, da einige Erkrankungen auf einen einzigen Gendefekt zurückgehen und daher streng genommen der Indikation „monogene Erkrankungen“ zugeordnet werden müssten. Zugleich fallen sie aber eindeutig in die Bereiche kardiovaskuläre, neurologische oder okuläre Erkrankungen. Daher ist die tatsächliche Anzahl an gentherapeutischen Ansätzen zur Behandlung monogener Erkrankungen höher als hier ersichtlich.

Quelle: modifiziert nach www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/; Stand September 2008 [26. 03. 2009].

Krebsneuerkrankungen deutschlandweit insgesamt auf 436.500 (RKI, 2008), während weltweit von etwa zehn Millionen Fällen ausgegangen wird (Ribacka et al., 2008). Viele der onkologischen Erkrankungen lassen sich mit konventionellen Therapien wie chirurgischer Entfernung, Strahlen- und Chemotherapie, Hormontherapie, Small-molecule-Inhibitoren¹⁴ oder monoklonalen Antikörpern¹⁵ nicht dauerhaft behandeln – vor allem dann nicht, wenn sich Metastasen ausgebildet haben (Ribacka et al., 2008). Daher wurden und werden neue Strategien dringend benötigt; die Gentherapie ist hierbei ein viel versprechender Ansatz.

¹⁴ Small molecule-Inhibitoren sind neue Klassen von Medikamenten, die gezielt in den Stoffwechsel von Tumorzellen eingreifen.

¹⁵ Monoklonale Antikörper sind Antikörper mit genau definierter Spezifität und Affinität, die von immortalisierten, in vitro erzeugten B-Lymphozytenklonen produziert werden.

Bisher wurden über 960 Studien registriert, von denen zwei Drittel (580 Studien) als Phase-I-Studie geplant wurden beziehungsweise sind. Von den 33 gelisteten Phase-III-Studien¹⁶ befassen sich neun mit dem Prostatakarzinom. Diese Tumorentität hat den höchsten Anteil (25,4 %) an allen Tumorneuerkrankungen der männlichen Bevölkerung in Deutschland (RKI, 2008). Nach Schätzung der American Cancer Society verstarben allein an diesem Tumor 2007 weltweit etwa 253.906 Menschen.¹⁷ Als Alternativen zu konventionellen Therapien werden zur Behandlung dieser Tumorentität neben genterapeutischen auch Zell-basierte Strategien entwickelt (Wang/Thompson, 2008). Bei den derzeit in der Phase III befindlichen Studien steht die Stimulierung des Immunsystems im Vordergrund. Diese sehr häufig verwendete Therapiestrategie beruht darauf, dass sich Tumorzellen von „normalen“ Körperzellen unterscheiden. Daher sollten sie durch das Immunsystem erkannt werden. Für eine Erkennung der Tumorzelle und für die Aktivierung des Immunsystems ist jedoch ein Kontakt zwischen bestimmten Oberflächenmolekülen der Tumor- und der Immunzellen essenziell. Tumorzellen, die diese Moleküle nicht mehr auf ihrer Oberfläche tragen, haben daher einen Überlebensvorteil und reichern sich im Laufe der Zeit an. Durch Einbringung von Molekülen, die die Erkennung durch das Immunsystem wieder ermöglichen und/oder selber aktivierend auf das Immunsystem wirken, kann diese Limitation überwunden werden. Eine einmal ausgelöste effiziente anti-Tumorantwort des Immunsystems sollte dann in der Lage sein, auch nicht genmodifizierte Tumorzellen zu erkennen und abzutöten. Sechs der Phase-III-Studien verwenden zur Immunstimulation den Granulozyten-Makrophagen-stimulierenden Faktor (GM-CSF).¹⁸ Die Freisetzung dieses Faktors führt zur vermehrten Produktion von Granulozyten und Makrophagen, die den Lymphozyten des Immunsystems Antigene präsentieren. Durch Verstärkung der Interaktion zwischen Tumor- und Immunzelle über die Expression entsprechender Oberflächenmoleküle in der Tumorzelle und die gleichzeitige Präsentation von Prostatakarzinom-spezifischen Antigenen, versucht eine weitere Studie, eine effiziente anti-Tumorimmunantwort zu induzieren. Ergebnisse zu diesen Studien liegen derzeit noch nicht vor.

16 www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/; Stand September 2008 [26. 03. 2009].

17 www.cancer.org [26. 03. 2009].

18 Dies ist ein Protein mit Hormoncharakter, dass von T-Lymphozyten, Endothelzellen und Fibroblasten produziert wird. Es stimuliert die Bildung von Granulozyten und Makrophagen aus hämatopoetischen Vorläuferzellen; Löffler (2006).

Einen anderen Ansatz verwendet eine 2007 begonnene Phase-III-Studie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Für den Gentransfer werden in dieser Studie keine herkömmlichen Vektoren, sondern Replikations-kompetente onkolytische Adenoviren verwendet. Diese Form der Genterapie bezeichnet man als Virotherapie. Sie hat den Vorteil, dass der initiale Gentransfer, der mit herkömmlichen, replikations-defizienten Vektoren der effizienz-limitierende Schritt ist, dadurch verbessert wird, dass im Zielgewebe weitere Viren gebildet werden, die zur Infektion weiterer Zielzellen beitragen. Um die Virusvermehrung möglichst auf den Tumor zu beschränken gibt es zwei prinzipielle Wege, die auch kombiniert werden können (Ribacka et al., 2008):

1) Verwendung von Virusvarianten mit einer Loss-of-function-Mutation

Um ihre Vermehrung in der Wirtszelle zu ermöglichen, müssen Viren häufig zelluläre Regulationsmechanismen überwinden. Proteine, die in diesem Sinne für Adenoviren essenziell sind, sind die viralen Genprodukte E1A und E1B. In vielen Tumoren ist der p16/Retinoblastoma(Rb)-Signalweg, der eine zentrale Rolle für die Kontrolle des Zellzyklus spielt, unterbrochen, da eines der beteiligten Proteine mutiert wurde. Adenoviren mit Mutationen im E1A können sich in normalen Zellen nicht effizient vermehren, da sie die Aktivität des Rb-Proteins in diesem Signalweg nicht für ihre Bedürfnisse modulieren können. In Tumorzellen, in denen dieser Signalweg jedoch gestört ist, entfällt die inhibierende Aktivität des Rb-Proteins und die Adenovirus-Varianten können effizient Nachkommen produzieren.

2) Verwendung von zellspezifischen Promotoren

Die Virusvermehrung läuft nach einem sehr präzisen Plan ab. Hierbei werden die benötigten viralen Proteine in einer genau festgelegten Reihenfolge exprimiert. Verwendet man zur Expression eines Proteins, das die nachfolgenden Schritte der Virusvermehrung reguliert, einen Promotor, der nur in der Zielzelle aktiv ist, dann wird die Virusreplikation auch nur beziehungsweise bevorzugt in dieser Zelle erfolgen.

In der Zwischenzeit können die replikations-kompetenten Viren auch gleichzeitig als Gentransfervektoren verwendet werden. Der „Platz“ für die Transgen-DNA wird dabei durch Beseitigung viraler Gene geschaffen, die nicht essenziell für die Virusvermehrung sind oder

deren Funktion aufgrund von Defekten in den Regulationsmechanismen der Tumorzellen nicht mehr benötigt wird. In der angesprochenen Studie werden als Transgene zwei Selbstmordgene transferiert und zwar die Gene für die Cytosin-Desaminase und die Thymidinkinase. Ein Selbstmordgen kodiert für ein Enzym, das eine inaktive chemische Substanz, die dem Patienten systemisch verabreicht wird, in ein toxisches Produkt verwandelt. So hängt zum Beispiel die Thymidinkinase des Herpes Simplex Virus an die Substanz Ganciclovir (GCV) eine Phosphatgruppe an. Diese Form des Ganciclovir wird weiter zu GCV-Triphosphat phosphoryliert, welches mit der DNA-Synthese interferiert, was in der Folge zum Zelltod führt. Die Cytosin-Desaminase aus *Escherichia coli* konvertiert dagegen 5-Fluorocytosin in 5-Fluorouracil (Khalighinejad et al., 2008). Diese Substanz inhibiert ebenfalls die DNA-Synthese. Zusätzlich zur Tumorzelle, in der das Enzym produziert wird, werden über einen als bystander-Effekt bezeichneten Mechanismus benachbarte Tumorzellen abgetötet (El-Aneed, 2004). Die beschriebene Strategie der Tumorbekämpfung, die auch mit herkömmlichen, replikations-defizienten Vektoren durchgeführt werden kann, bezeichnet man als „suicide gene therapy“.

Zusätzlich zu den replikations-kompetenten onkolytischen Adenoviren, die für die Thymidinkinase und die Cytosin-Desaminase kodieren, erhalten die Patienten in der angesprochenen Studie eine Strahlentherapie. Ergebnisse für diese Phase-III-Studie liegen noch nicht vor. In den drei vorangegangenen Studien mit insgesamt 40 Patienten erwies sich diese Behandlungsstrategie bisher als sicher und wirksam (Freytag et al., 2007a; Freytag et al., 2007b).

Charakteristika des Tumorwachstums sind die Unabhängigkeit von extrazellulären Signalen und der Verlust der Zellzyklus-Kontrollmechanismen.¹⁹ Dies kann die Folge einer Mutation in einem Tumorsuppressorgen sein, das durch die Mutation funktionsunfähig wurde. Eine weitere Möglichkeit ist eine Veränderung in Proteinen, die aktivierend auf die Proliferation wirken, wie Protoonkogene oder Wachstumsfaktorrezeptoren. Beide Defekte können prinzipiell durch eine genterapeutische Intervention behoben werden. Die fehlende Funktion von Tumorsuppressorgen lässt sich durch die Einschleusung einer intakten Version des Gens bereitstellen, während man der Überaktivität von Protoonkogenen oder Wachstumsfaktorrezeptoren durch gezielten Abbau der mRNA zum Beispiel mittels siRNA entgegenwirken kann.

¹⁹ Die Ausnahme stellen hormonabhängige Tumore dar.

Plattenepithelkarzinome des Kopfs und Halses („squamous cell carcinoma of the head and neck“; SCCHN) sind ein Beispiel für Tumoren, die häufig ein mutiertes und somit nicht mehr funktionsfähiges Tumorsuppressorgen aufweisen. Bei diesem handelt es sich um p53. In Zellen mit intaktem p53 aktiviert letzteres nach DNA-Schädigung die Expression des Zellzyklusinhibitors p21^{WAF1}. Durch die Aktivität von p21^{WAF1} wird der Zellzyklus angehalten, um der Zelle die Möglichkeit zur DNA-Reparatur zu geben. Ist die Schädigung zu umfangreich oder nicht reparabel, induziert p53 die Expression des Bax-Gens und setzt damit einen als Apoptose bezeichneten Selbstmordprozess in der Zelle in Gang. Die sechs aufgeführten Phase-III-Studien zur Behandlung des SCCHNs²⁰ untersuchen, ob durch einen adenoviral-vermittelten Transfer des Tumorsuppressorgens p53 das Tumorwachstum effizienter als mit herkömmlichen Therapien inhibiert werden kann.

Ein Beispiel für einen Faktor, dessen konstitutive Aktivität onkogen wirkt, ist der Epidermis-Wachstumsfaktorrezeptor („epidermal growth factor receptor“; EGFR). Unter physiologischen Bedingungen bindet der Peptidligand Epidermis-Wachstumsfaktor (EGF) an seinen Rezeptor EGFR, wodurch es zu einer Signalweiterleitung in die Zelle kommt. Dieses Signal bewirkt eine Aktivierung der Zellproliferation. Mutationen im EGFR-Gen können dazu führen, dass der Rezeptor auch ohne Ligandenbindung seine Signalfunktion wahrnimmt, was zur Folge hat, dass die betroffene Zelle unkontrolliert proliferiert. Durch die Verwendung einer siRNA gegen EGFR, die (von einem Plasmid) kodiert intratumoral appliziert wurde, wurde in einer Phase-I-Studie versucht, mit dem SCCHN-Wachstum zu interferieren (Lai et al., 2009). Der Inhibitionsmechanismus beruht darauf, dass die siRNA nach Expression in der Zelle an die mRNA des EGFRs bindet. Der dabei entstehende RNA-Doppelstrang wird in der Zelle als ungewöhnliche Struktur erkannt und effizient abgebaut. In dieser 17 Patienten umfassenden Studie konnte in 29% ein klinisches Ansprechen der Therapie beobachtet werden. Weitere Studien müssen die beobachtete Wirksamkeit bestätigen und sie mit herkömmlichen Verfahren vergleichen.

Sowohl die Modifikation von Immunzellen als auch die Antiangiogenese sind zwei weitere, sehr viel versprechende anti-Tumorstrategien. Sie sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

20 www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/; Stand September 2008 [26.03.2009].

Modifikation körpereigener Immunzellen (Eshar, 2008)

Immunzellen müssen mit ihrer Zielstruktur in Kontakt treten, um aktiviert zu werden. Um eine spezifische Erkennung der Tumorzellen durch die Immunzellen zu fördern, kann man die Immunzellen zum Beispiel mit einem Antikörper oder einem spezifischen T-Zellrezeptor (TCR) ausstatten, der ganz spezifisch eine bestimmte Oberflächenstruktur auf der Tumorzelle erkennt. Durch die hohe Spezifität eines solchen Ansatzes sollte sich das Risiko einer Schädigung von gesundem Gewebe deutlich verringern. Durch die hohe Affinität der durch den Gentransfer geschaffenen Interaktion zwischen Tumor- und Immunzelle wird zudem eine effektive Aktivierung des Immunsystems ausgelöst.

Zerstörung von Tumorgefäßen (Antiangiogenese) (Folkmann, 1990; Folkmann, 2006)

Solide Tumoren benötigen für ihre Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff sowie für den Abtransport von Stoffwechselendprodukten ab einer Größe von wenigen mm^3 ein Gefäßsystem. Sie induzieren den Anschluss an das körpereigene Gefäßsystem durch das Aussenden entsprechender Botenstoffe. Dieser Prozess wird als Tumorangiogenese bezeichnet. Durch Abfangen der Botenstoffe, Blockierung der entsprechenden Rezeptoren oder durch Überexpression von anti-angiogenen Faktoren lässt sich die Tumorangiogenese unterbinden. Dadurch kann das Tumorwachstum gestoppt werden. Tumorgefäße sind außerdem essenziell für die Absiedelung von Tumorzellen, die entfernt vom Primärtumor Metastasen ausbilden. Kann die Tumorangiogenese inhibiert werden, wirkt sich dies ebenfalls inhibierend auf die Metastasenausbildung aus. Um wirksam zu sein, muss diese Therapie lebenslang erfolgen, da bei fehlender Blockierung das Tumorgefäßwachstum wieder einsetzt.

Die Entwicklung von Gentherapie-basierten Strategien zur Behandlung onkologischer Erkrankungen hat nicht nur den größten Anteil an allen Gentherapiestudien, sondern führte bereits zu zwei Produkten, die von den chinesischen Aufsichtsbehörden (State Food and Drug Administration of China, SFDA) als Therapeutika für die klinische Anwendung am Patienten zugelassen wurden (Shirakawa, 2008). Dabei handelt es sich um einen replikations-defizienten adenoviralen Vektoren, der für das Tumorsuppressorgen p53 kodiert. Er wird unter dem Namen

„Gendicine“ vertrieben und wird in Kombination mit konventionellen Therapien (Strahlen-, Chemo- oder Hyperthermietherapie oder chirurgischer Entfernung) eingesetzt. Die Zulassung gründete sich auf signifikanten Erfolgen der Kombinationstherapie bei der Behandlung des SCCHN in Phase-III-Studien. Der zweite Vektor ist ein onkolytisches Adenovirus (H101), für das in einer Phase-III-Studie bei Kombination mit einer Chemotherapie eine Ansprechrate von über 70 % erreicht werden konnte, während ein signifikanter anti-Tumoreffekt in der Patientengruppe, die „nur“ mit Chemotherapie behandelt wurde, bei 40 % lag. Beide Zulassungen werden außerhalb Chinas kontrovers diskutiert.

4.1.2.2 (Kardio-)vaskuläre Erkrankungen

Mit circa 9 % wird der Anteil an Studien zur Therapie vaskulärer Erkrankungen angegeben.²¹ Eine Verbesserung der klinischen Symptome bei Erkrankungen der Herzkranzgefäße sowie bei denen des peripheren Gefäßsystems kann durch eine Verbesserung der Durchblutung erreicht werden. Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor („fibroblast growth factor“, FGF) und der vaskuläre Endothelien-Wachstumsfaktor („vascular endothelial growth factor“, VEGF) können eine Gefäßneubildung (Angiogenese) induzieren. Daher wurden sie in verschiedenen Studien als therapeutische Gene verwendet (Alexander et al., 2007). Der Gentransfer mit nicht-viralen (Plasmid-DNA) und viralen (adenoviralen) Vektoren erfolgte durch direkte Applikation in die ischämische Region. Während von eher enttäuschenden Ergebnissen der Phase-II-Studien mit VEGF berichtet wird (Alexander et al., 2007), wurde eine Phase-III-Studie mit FGF für Patienten mit Angina pectoris initiiert, die derzeit noch aktiv ist (Flynn/O’Brien, 2008). Da in den Phase-II-Studien interessanterweise ein therapeutischer Effekt nur bei Patientinnen beobachtet wurde, umfasst diese Phase-III-Studie nur Studienteilnehmerinnen (Flynn/O’Brien, 2008).

4.1.2.3 Infektionserkrankungen

Die meisten Studien in diesem Bereich befassen sich mit der HIV-Infektion und dem durch sie verursachten „acquired immunodeficiency syndromes“ (AIDS). Weltweit betrug die Zahl an HIV-Infizierten im Juli 2008 etwa 33,2 Millionen (McBurney/Ross, 2008). Hinzu kommen täglich über 6.500 Neuinfektionen (Fauci, 2008). Als Standardtherapie wird HAART („highly active

21 www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/; Stand September 2008 [26.03. 2009].

antiretroviral therapy“) verwendet. Hierbei werden gleichzeitig mehrere anti-virale Medikamente verabreicht, um die Virusvermehrung möglichst effizient zu inhibieren. Große Probleme der HAART sind die Entstehung von resistenten Virusmutanten, ihre akkumulierende Toxizität sowie das Überleben von HI-Viren in latent infizierten Zellen. Ein solches Reservoir sind memory-T-Zellen²², bei denen es sich um sehr langlebige Zellen handelt (Marsden/Zack, 2009). Sie können ihre Viruslast daher unbemerkt über Jahre beherbergen. Werden die memory T-Zellen aktiviert, beginnt gleichzeitig die Vermehrung der HI-Viren. Erfolgt diese Aktivierung während der HAART, können die HI-Viren dezimiert werden. Der memory-T-Zellen-Pool im Körper umfasst jedoch cirka eine Millionen Zellen. Aufgrund dieser Größe und der Langlebigkeit der Zellen (Halbwertszeit von ca. 44 Monaten) würde es nach Schätzungen von Marsden und Zack cirka 60 Jahre dauern, dieses Reservoir unter HAART zu leeren. Hinzu kommt die hohe Veränderungsfähigkeit des HI-Virus. Diese Fähigkeit begründet sich in der viralen Polymerase, einer reversen Transkriptase, welche die in Form zweier RNA-Einzelstränge vorliegende virale Erbinformation in eine komplementäre DNA Kopie umschreibt, die in das Genom der Wirtszelle als „Provirus“ integriert wird. Im Gegensatz zu zellulären DNA-Polymerasen ist die reverse Transkriptase relativ ungenau im Kopieren der Erbinformation. Die so eingefügten Veränderungen führen zur Entstehung von Virusmutanten. Diejenigen Virusmutanten, die durch die Veränderung einer Erkennung durch das Immunsystems des Patienten entkommen (Immunescape-Mutanten) und/oder durch die verabreichten anti-viralen Medikamenten nicht inhibiert werden (Resistenz-Mutanten) haben einen Überlebensvorteil und können sich durchsetzen.

Gentherapeutische Ansätze zur Behandlung der HIV-Infektionen umfassen sowohl Strategien zur Verhinderung einer Infektion durch Vakzinierung als auch Strategien zur Dezimierung der HI-Virusmenge in bereits infizierten Patienten. Die ersten Vakzine-Studien verwendeten ein Protein aus der Virushülle (gp120) (Flynn et al., 2005; Pitisuttithum et al., 2006; Fauci et al., 2008; Watkins et al., 2008). In beiden Phase-III-Studien wurden Antikörper gegen gp120 gebildet, doch konnten diese nur eine limitierte Anzahl von Virusvarianten erkennen, und somit die Studienteilnehmer nicht ausreichend vor einer HIV-Infektion schützen. Um eine effektivere anti-HIV-Immunantwort zu

22 Das immunologische Gedächtnis erlaubt bei einer erneuten Infektion mit demselben Pathogen eine schnellere und deutlich effektivere Abwehr als bei einer Erstinfektion. Memory T-Lymphozyten/memory T-Zellen spielen dabei die Hauptrolle. Sie entwickeln sich aus naiven T-Lymphozyten während der Erstinfektion.

induzieren, wurde zum Beispiel MRKAd5 HIV-1 Gag/Pol/Nef entwickelt – eine adenovirus-basierte Vakzine, die eine zelluläre Immunantwort gegen drei virale Proteine (Gag, Pol und Nef) induzieren sollte (Steinbrook, 2007; Fauci et al., 2008; Watkins et al. 2008). Diese Phase-II-Studie erreichte jedoch weder einen Schutz vor einer Erstinfektion noch eine Senkung der Viruslast in Patienten, die sich nach Vakzinierung mit HIV infizierten. Umfangreiche Analysen zeigten, dass MRKAd5 HIV-1 Gag/Pol/Nef nur eine sehr schwache anti-HIV-Immunantwort auslöste. Eine mögliche Ursache für die schwache anti-HIV-Immunantwort könnte eine vorbestehende anti-Adenovirus-Immunantwort sein. Adenovirale Infektionen sind häufig und führen zur Ausbildung einer gegen Adenoviren gerichteten humoralen und zellulären Immunantwort. Diese Immunantwort erkennt ebenfalls adenovirale Vektoren. Werden adenovirale Vektoren durch das Immunsystem des Patienten abgefangen, stehen weniger Vektoren für den Gentransfer zur Verfügung, wodurch die Effektivität der Vakzinierung vermindert wird. Aufgrund der Variabilität der HI-Viren besteht zudem die Möglichkeit, dass durch diese Vakzine immer noch zu wenige Epitope²³ bereitgestellt wurden, um einen umfangreichen immunologischen Schutz zu gewährleisten. Durch umfangreiche Vergleiche der verschiedenen HIV-Isolate versucht man derzeit, geeignete Sequenzen zu identifizieren, die eine Immunantwort gegen möglichst viele HIV-Varianten ermöglicht (McBourney/Ross, 2008). Durch Kombinationen mehrerer solcher Sequenzen sollte sich die Potenz der Vakzine steigern lassen (McBourney/Ross, 2008).

Strategien, um die Progression der HIV-Infektion im Patienten zu verlangsamen oder zu verhindern, umfassen nahezu alle Schritte im Lebenszyklus des HI-Virus. So kann zum Beispiel durch gezieltes Verändern des zellulären Rezeptors CCR5 (CC-Motiv-Chemokine-Rezeptor 5) oder durch Verhinderung der Fusion des HI-Virus mit der Zellmembran der Zelleintritt des HI-Virus verhindert werden. Außerdem wurden verschiedene Proteine identifiziert und für eine therapeutische Anwendung optimiert, die mit dem Einbau des Virusgenoms in das zelluläre Genom interferieren, die Replikation inhibieren oder die Reifung neuer Viruspartikel stören. Alle diese Strategien zeigten eine gute Wirksamkeit in der Zellkultur (Dropulic/June, 2006; Tsygankov, 2009). Einige dieser Ansätze wurden und werden in Genterapiestudien auf ihre Wirksamkeit getestet. Der Gentransfer findet ex vivo mit Hilfe von retro- oder lentiviralen Vektoren meistens in T-Zellen statt. So wurde zum Beispiel in T-Zellen eine antisense-RNA gegen ein virales

23 Ein Epitop oder eine antigene Determinante ist derjenige Bereich eines Moleküls, gegen den sich eine Immunantwort ausbildet.

Hüllprotein eingebracht. Die Zellen wurden anschließend den Patienten reinfundiert. Obwohl in dieser Studie, die mit fünf Patienten durchgeführt wurde, keine statistisch signifikanten anti-HIV-Effekte beobachtet werden konnten, zeigte sich zumindest bei einem Patienten eine Abnahme der Viruslast um mehr als eine log-Stufe (Manilla et al., 2005; Dropulic/June, 2006). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von den Patienten gut toleriert wurde (Manilla et al., 2005; Dropulic/June, 2006). Die Wirksamkeitsüberprüfung findet nun in Phase-II-Studien statt (Dropulic/June, 2006). Durch die Verwendung von antisense-Sequenzen gegen das virale TAR Element (Trans Activation Responsive Element) sowie durch Gentransfer von Rev M10, bei dem es sich um eine defekte Version des viralen Rev-Proteins handelt, konnten deutliche anti-virale Effekte erzielt werden, vor allem in Patienten mit einer hohen Viruslast (Morgan et al., 2005; Dropulic/June, 2006). Durch Einbringen eines neuen Oberflächenmoleküls in T-Zellen, das nach Bindung von HI-Viren zur Aktivierung der Zellen führt, konnte in Phase-II-Studien eine signifikante Erhöhung der T-Zellzahlen in den behandelten Patienten erreicht werden; zudem wurde ein leichter anti-viraler Effekt detektiert (Deeks et al., 2002; Dropulic/June, 2006). Die Membran von T-Zellen war auch das Ziel eines weiteren Gentherapieansatzes. Hierbei wurde durch einen ex-vivo-retroviralen-Gentransfer die Information für ein Peptid (C46) in die T-Zellen eingeschleust, das sich in die Membran einbaut und den Viruseintritt verhindert (Egelhofer et al., 2004; Dropulic/June, 2006). In dieser Studie, die zehn Patienten einschloss, konnte kein anti-viraler Effekt aber eine Erhöhung der T-Zellzahlen erreicht werden.

4.1.2.4 Neurologische Erkrankungen

Ein weiteres Anwendungsgebiet sind neurologische Erkrankungen. Mit fünf Studien steht die Entwicklung einer Gentherapie zur Behandlung der Parkinson Erkrankung im Mittelpunkt der Studien in diesem Bereich. Die Parkinson Erkrankung ist mit einem Erkrankungsrisiko von 2% die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (nach der Alzheimer-Krankheit) (Schapira, 2009). Sie wird durch das Absterben von Zellen in der *Substantia nigra*, einer Struktur im Mittelhirn ausgelöst. Dieser Bereich stellt den Botenstoff Dopamin her, der essenziell für die Aktivität der Basalganglien in der Großhirnrinde ist. Verschiedene Genmutationen wurden bereits identifiziert (Schapira, 2009). Die gelisteten Studien verwendeten AAV-Vektoren, die in vivo intrakraniell appliziert wurden und entweder für Wachstumsfaktoren oder für Enzyme kodierten. Die Therapien wurden – soweit Berichte vorliegen – gut vertragen. Häufig konnte

eine Verbesserung der Motorneuronenfunktion und/oder eine allgemeine, leichte Verbesserung der Krankheitssymptome beobachtet werden (Alexander et al., 2007; Feigin et al., 2007; Eberling et al., 2008; Isacson/Kordower, 2008). Allerdings handelt es sich bisher ausschließlich um Phase-I- beziehungsweise -I/II-Studien mit zum Teil geringen Patientenzahlen.

Mit dem Faktor Neuturin, der zur Familie der Wachstumsfaktoren gehört und dessen physiologische Funktion die Wiederherstellung von geschädigten oder sterbenden Dopaminsekretierenden Neuronen ist, wurde aufgrund der positiven Ergebnisse der Phase-I-Studie, bereits eine Phase-II-Studie mit 58 Patienten initiiert. In dieser Studie konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch kein signifikanter Effekt der Therapie beobachtet werden.²⁴

4.1.2.5 Okulare Erkrankungen

Einen sehr geringen Anteil nehmen Gentherapiestudien zur Behandlung von genetischen Defekten im Bereich des Sehens ein. Das Auge als Zielorgan für eine gentherapeutische Intervention hat den Vorteil, dass es

- ▶ sehr gut für eine lokale Applikation zugänglich ist,
- ▶ aufgrund der anatomischen Gegebenheit sehr unwahrscheinlich ist, dass sich der Vektor systemisch im Körper des Patienten verteilt und
- ▶ im Vergleich zu anderen Organen aus vergleichsweise wenigen Zellen besteht und daher relativ geringe Vektormengen benötigt werden.

Das Potenzial einer Gentherapie für Defekte im Bereich des Sehens konnte in den letzten zehn Jahren an verschiedenen Tiermodellen eindeutig gezeigt werden (Alexander et al., 2007). Dies führte zu klinischen Phase-I-Studien vor allem für die Behandlung der Macular-Degeneration. So führte zum Beispiel ein adenoviral-vermittelten Gentransfer des „pigment epithelium-derived factor“ zu einem Rückgang der Gefäßneubildung und somit zu einem therapeutischen Effekt (Compochario et al., 2006).

Von ersten Erfolgen in der Behandlung der Leberschen kongenitalen Amaurose (Leber's Congenital Amaurosis; LCA), bei der es sich um Phase-I/II-Studien handelte, wurde im letzten

²⁴ Pressemitteilung; Ceregene 26. 11. 2008.

Jahr berichtet (Bainbridge et al., 2008; Maguire et al., 2008). Die LCA umfasst eine Familie von rezessiv vererbaren Dystrophien der Sehstäbchen und -zapfen, die im Kindesalter beginnen und zur Erblindung führen. Die oben genannten Studien befassten sich mit einem Defekt des Gens RPE65, der für 10 % aller LCA verantwortlich ist. In Folge der Mutation verliert das Retinal seine aktive Form, was zu einer Funktionsstörung im Pigmentepithel führt.²⁵ Die intakte Version des Gens wurde in beiden Studien mit Hilfe von AAV-Vektoren subretinal appliziert; behandelt wurde nur dasjenige Auge bei dem die Degeneration am weitesten fortgeschritten war. Die Behandlung wurde bei allen Patienten gut vertragen. Bei einem der drei Patienten in der Londoner Studie und bei allen drei Patienten in der amerikanischen Studie konnte das Sehvermögen leicht verbessert werden, obwohl bei allen sechs Patienten die Erkrankung schon relativ weit fortgeschritten war. Die Initiatoren beider Studien gehen davon aus, dass sich der positive Effekt der Gentherapie bei Patienten mit weniger fortgeschrittener Erkrankung deutlicher bemerkbar machen wird, weshalb nachfolgende Studien an jüngeren Patienten durchgeführt werden sollen.

4.1.2.6 Monogene Erkrankungen

Die Behandlung von Erkrankungen, die durch das vollständige Fehlen eines Proteins oder durch seine fehlerhafte Funktion verursacht werden und durch die Bereitstellung einer funktionsfähigen Kopie des defekten Gens zu „heilen“ sind, war das ursprüngliche Ziel für die Entwicklung der Gentherapie. Im Fokus dieser Gentherapiestudien stehen meistens sehr gut verstandene Erkrankungen, bei denen bereits eine relativ geringe Menge an korrektem Genprodukt für eine Verbesserung der klinischen Symptome ausreichend ist und für die es häufig nur ineffiziente konventionelle Therapieoptionen gibt.

Eine relativ häufige, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung ist die Cystische Fibrose (CF) (Moss et al., 2007). Patienten mit CF leiden an einem chronischen Bakterienbefall der Lunge, einer Malabsorption durch eine unzureichende Pankreasaktivität, einer fehlerhaften Regulation des Salztransportes im Gastrointestinal- und Respirationstrakt sowie an Sterilität (männliche Patienten). Die Ursache der Erkrankung sind genetische Veränderungen im „cystic fibrosis transmembrane regulator“ (CFTR)-Gen. Dieses Gen, das bereits 1989 kloniert wurde, kodiert für die Untereinheit

²⁵ Retinal ist eine Form des Vitamin A und für den Rhodopsinzyklus im Auge essenziell; Löffler (2006).

eines Ionenkanals an der apikalen Seite von Epithelien. Neben der guten Zugänglichkeit der Lunge ist die geringe Menge an intaktem CFTR, die benötigt wird, um die Lunge zu schützen, ein wichtiger Punkt, der für die Entwicklung eines gentherapeutischen Ansatzes zur Behandlung der CF spricht. Mehr als 35 Studien wurden bereits durchgeführt.²⁶ Verwendet wurden und werden hierbei nicht-virale, adenovirale und AAV-Vektoren (Griesenbach et al., 2006; Alexander et al., 2007). Für das Design von AAV-Vektoren bereitet die Größe des CFTR von 1480 Aminosäuren Schwierigkeiten, für das Design von nicht-viralen und adenoviralen Vektoren hingegen nicht. Aufgrund ihrer geringen Immunogenität wurden trotzdem AAV-Vektoren in zwei der drei Phase-II-Studien zur CF verwendet;²⁷ für die dritte Studien liegen keine Informationen vor. In beiden Studien wurde die Vektorgabe gut vertragen. In der ersten Studie konnte eine Verringerung der Entzündungen und eine Verbesserung der Lungenfunktion beobachtet werden. Diese Ergebnisse führten zur Initiierung einer zweiten Studie, die über 100 Patienten umfassen sollte. Diese Studie wurde jedoch vorzeitig beendet, da sich die Ergebnisse aus der ersten Studie nicht bestätigten (Moss et al., 2007). In einer Übersichtsarbeit werden drei mögliche Gründe diskutiert, die einzeln oder in Kombination für die enttäuschenden Ergebnisse dieser Studie verantwortlich sein könnten (Griesenach et al., 2006). Alle drei Gründe betreffen den Gentransfervektor und sollten sich durch Optimierung des Transfersystems beheben lassen.

- 1) Ineffizienz des Gentransfers durch Verwendung eines suboptimalen Vektors für den Transfer in Lungenepithelzellen
- 2) zu schwache Expression des Transgens, da aufgrund der Größe des Gens kein geeigneter Promotor verwendet werden konnte und/oder
- 3) Bildung neutralisierender Antikörper, die eine wiederholte Vektorgabe verhinderten

Beispiele für Gentherapiestudien, in denen eine Wirksamkeit eindeutig gezeigt werden konnte, sind die Studien zur Behandlung schwerer kombinierter Immundefekte („severe combined immunodeficiency“; SCID). Unter diesem Begriff werden zelluläre Immundefekte zusammengefasst, die ohne Behandlung innerhalb kurzer Zeiträume tödlich verlaufen (Baum et al., 2007). SCID beruht

26 www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/; Stand September 2008 [26.03. 2009].

27 www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/; Stand September 2008 [26.03. 2009].

auf einem vollständigen Fehlen oder einer starken Funktionsstörung von T-Zellen, kombiniert mit einer ineffizienten humoralen Immunantwort.²⁸ Die einzige Möglichkeit einer kausalen Behandlung ist die Knochenmark- beziehungsweise Blutstammzelltransplantation unter Verwendung vollständig immunkompatibler Spenderzellen. Dieses Behandlungsverfahren ist hochgradig erfolgreich, aber mit dem Risiko schwerer und teilweise tödlicher Nebenwirkungen verbunden (Baum et al., 2007). Steht kein vollständig kompatibler Spender zur Verfügung, kann im Falle der ADA-Defizienz eine Enzyersatztherapie (Gabe von PEG-ADA) versucht werden, während bei X-SCID-Patienten eine Transplantation mit unvollständig kompatiblen Spenderzellen (haplo-identischen Spendern) durchgeführt wird (Baum et al., 2007; Kohn/Cadotti, 2009). Letztere Therapieoption wird ebenfalls bei ADA-Patienten angewendet, die auf die Enzyersatztherapie nicht ansprechen. Die Prognose für eine Transplantation mit haplo-identischen Spenderzellen ist deutlich schlechter und birgt eine sehr hohe Gefahr einer Spendergegen-Wirt-Reaktion, einer sehr schweren und potenziell letalen Nebenwirkung.

Wie bereits ausführlich diskutiert (Baum et al., 2007; Hucho et al., 2008), eignet sich SCID für die Entwicklung gentherapeutischer Behandlungsstrategien. Hierbei werden dem Patienten hämatopoetische Stammzellen („hematopoietic stem cells“, HSC) und Vorläuferzellen („hematopoietic progenitor cells“, HPC) entnommen, ex vivo durch Gentransfer modifiziert und anschließend reinfundiert. Da aus den Stammzellen alle zellulären Komponenten des hämatopoetischen Systems entstehen, bildet sich bei erfolgreichem Angehen der genmodifizierten Zellen ein funktionsfähiges Immunsystem aus. Dies konnte bereits für X-SCID, die ADA-Defizienz und die septische Granulomatose („chronic granulomatous disease“, CGD),²⁹ bei der es sich ebenfalls um einen angeborenen Immundefekt handelt, gezeigt werden.

X-SCID folgt einem X-chromosomalen Erbgang. Bei dieser Erkrankung fehlt ein wesentlicher Bestandteil („common gamma chain“) der Rezeptoren für die immunologischen Botenstoffe Interleukin-2, -4, -7, -9, -15 und -21. Dies beeinträchtigt die Proliferation und Differenzierung von Lymphozyten und manifestiert sich in einem kompletten Fehlen der T-Zellen, der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und in einem Defekt der humoralen Immunantwort (B-Zellen) (Baum et al., 2007).

28 SCID gehört mit einer Inzidenz von 1:200.000 Lebendgeburten zu den seltenen monogenen Krankheiten. Der häufigste SCID-Typ ist X-SCID (50–60 %), gefolgt von der ADA-Defizienz (16 %); Schmidt/Baumann (2008).

29 Details zu dieser in Deutschland durchgeführten Studie finden sich im ersten Band; Hucho et al. (2008).

In zwei Studien, die mit insgesamt 20 X-SCID-Patienten durchgeführt wurden, konnte bei 18 Patienten eine Immunrestitution erreicht werden, die bei den zuerst behandelten Kindern mittlerweile bis zu acht Jahre nach Therapie anhält und den Besuch des Kindergartens oder der Schule möglich macht (Hacein-Bey-Abina et al., 2008; Howe et al., 2008). Interessanterweise schlug die Therapie bei den zwei älteren Patienten (über zehn Jahre) fehl, was darauf hindeutet, dass das Alter bei Therapiebeginn für den Erfolg dieses Gentherapieansatzes von entscheidender Bedeutung ist. Ferner zeigte sich, dass die Therapie zwar eine regelgerechte Entwicklung des T-Zell-Repertoires und eine Regenerierung der humoralen Immunantwort in den Patienten erreichen konnte, dass die Anzahl der NK-Zellen jedoch in den meisten Fällen nicht in den Normbereich angehoben werden konnte.

Bei fünf der erfolgreich behandelten Kinder entwickelte sich 24 bis 68 Monate nach der Therapie eine T-Zell-Leukämie.³⁰ Vier dieser fünf Patienten befinden sich in einer kompletten Remission und weisen – trotz der Chemotherapie – ein funktionierendes Immunsystem auf. In der Zwischenzeit liegen für alle fünf Fälle Informationen zu den zu Grunde liegenden genetischen Veränderungen vor.

Um einen stabilen Gentransfer zu erreichen, waren in beiden Studien retrovirale Vektoren zur Transduktion der HSC und HPC verwendet worden. Retrovirale Vektoren integrieren ihr Genom, wie man inzwischen weiß, präferenziell in Promotor-nahe Regionen und regulatorische Genbereiche. Erfolgt eine Integration in der Nähe eines Protoonkogens können spezifische retrovirale Sequenzelemente („long-terminal repeat (LTR) enhancer“) aktivierend auf die Genexpression der Protoonkogene wirken, was den ersten Schritt zur Tumorentstehung darstellen kann. Bei allen fünf Patienten konnte eine entsprechende Insertion detektiert werden (Tabelle 2). Vier der fünf Patienten wiesen eine Insertion im LMO2 (Lim domain-only 2) Protoonkogen auf, dessen Beitrag an der Entwicklung von T-Zell-Leukämien bekannt ist. Vergleichbares gilt für zwei weitere Protoonkogene, BMI1 (bei P10) und CCND2 (bei P7), für die eine Assoziation mit B-Zell-Lymphomen (BMI1) und T-ALL (CCND2) beschrieben wurde.

Die leukämischen Klone bei allen fünf Patienten weisen neben der Insertion des Vektorgenoms in der Nähe von bekannten Protoonkogenen zusätzliche genetische Veränderungen auf, die mit der Leukämogenese in Verbindung gebracht werden können. Dies

30 Vier der behandelten Kinder in der Pariser und ein Kind in der Londoner Studie.

Tabelle 2: X-SCID Gentherapiestudien: Details zum Auftreten der T-Zell-Leukämien

| Land | Patient | Gentherapie im Alter von | Auftreten der T-ALL nach | Status | Insertionsstelle in der Nähe von | weitere genetische Veränderungen |
|----------------|---------|--------------------------|--------------------------|--|----------------------------------|--|
| Frankreich | P4 | 1 Monat | 30 Monaten | verstorben | LMO2 | Translokation (t(6,13)) und Deletion in CDKN2A |
| Frankreich | P5 | 3 Monaten | 34 Monaten | klinisch unauffällig, CR Immunsystem vorhanden | LMO2 | SIL(=STIL)-TAL-Veränderung, Trisomie 10 und Mutation in Notch |
| Frankreich | P7 | 11 Monaten | 68 Monaten | klinisch unauffällig, CR [†] Immunsystem vorhanden | CCND2 | Deletion in CDKN2A |
| Frankreich | P10 | 8 Monaten | 33 Monaten | klinisch unauffällig, CR Immunsystem vorhanden | LMO2, BMI1 | Mutation in Notch |
| Großbritannien | P8 | 13 Monaten | 24 Monaten | CR | LMO2 | Mutation in Notch, Deletion in CDKN2A und STIL-TAL-Veränderung |

T-ALL = akute lymphoblastische Leukämie der T-Zellen („T cell acute lymphoblastic leukemia“); CR = komplette Remission; [†]) noch in Chemotherapie-Regiment

Quellen: nach Hacein-Bey-Abina et al., 2008; Howe et al., 2008.

deutet darauf hin, dass nach dem initialen Ereignis der Vektorintegration weitere genetische Veränderungen induziert wurden, die zusammen letztendlich die T-Zell-Leukämien auslösten (multistep oncogenesis). Trotz des Auftretens der T-Zell-Leukämien in bisher fünf der 20 behandelten Patienten dürfen und sollten die beiden Studien als Erfolg der Gentherapie gewertet werden, da die Erfolgsquote (Wiederherstellung eines Immunsystems) mit 90 % (18 von 20 Patienten) mindestens vergleichbar mit den Resultaten für eine Stammzelltransplantation mit immunkompatiblen Spenderzellen ist (Kohn/Candotti, 2009).

Obwohl derzeit noch nicht ausgeschlossen werden kann, dass das verwendete Transgen („common gamma chain“), die suboptimale Menge an NK-Zellen³¹ oder die Erkrankung selbst kausal mit der Ausbildung der Leukämien assoziiert sind, steht der Beitrag des verwendeten Vektorsystems außer Frage. Dieser Beitrag sollte sich durch technische Weiterentwicklungen des retroviralen oder durch die Entwicklung alternativer Vektorsysteme sowie durch die Optimierung der Gentransferbedingungen deutlich verringern beziehungsweise ganz vermeiden lassen. Entsprechende Forschungsinitiativen wurden bereits initiiert.

Neben X-SCID kann die Gentherapie der ADA-Defizienz als eine erfolgreiche Therapiestrategie angeführt werden. Die ADA-Defizienz wird autosomal rezessiv vererbt. Es handelt sich um einen Enzymdefekt (Adenosindeaminase), aufgrund dessen sich Adenosin, Desoxyadenosin und Desoxyadenosintriphosphat im Körper des Patienten ansammeln (Schmidt/Baumann, 2008). Diese Akkumulation von Stoffwechsel-Intermediaten induziert in T-, B- und NK-Zellen Apoptose und damit einen schweren zellulären Immundefekt (Schmidt/Baumann, 2008). Zusätzlich treten Störungen in anderen Organsystemen wie der Leber, der Skelettmuskulatur und dem zentralen Nervensystem auf (Aiuti et al., 2009).

Die erste gentherapeutische Studie überhaupt wurde zur Behandlung des ADA-Mangels bereits 1990 durchgeführt (Kohn, 2008; Kohn/Cadotti, 2009). Zielzellen dieser Studie waren autologe T-Lymphozyten, da HSC und HPC weder effizient isoliert und kultiviert noch transduziert werden konnten. Noch zum jetzigen Zeitpunkt sind genmodifizierte Zellen in den Patienten nachweisbar. Eine eindeutige Wirksamkeit konnte jedoch nicht gezeigt werden, da nur wenige Zellen angingen und die Patienten aus Sicherheitsgründen weiterhin PEG-ADA erhielten. Ergebnisse aus nachfolgenden Studien deuteten an, dass das Vorhandensein von PEG-ADA die Effizienz des Angehens der genmodifizierten autologen Zellen beeinträchtigt, da sie unter diesen Bedingungen keinen Überlebensvorteil gegenüber den bereits vorhandenen (nicht-modifizierten) Zellen haben (Aiuti et al., 2009; Kohn/Cadotti, 2009).

In einer klinischen Phase-I/II-Studie mit zehn Patienten, die zwischen Juli 2000 und September 2006 durchgeführt wurde, ist diesem Problem Rechnung getragen worden: (1) Es wurden langlebige Blutstammzellen anstelle der T-Lymphozyten transduziert und die

31 Zu den Aufgaben der NK-Zellen gehört das Abtöten entarteter Zellen.

Bedingungen für das Angehen durch eine nichtmyeloablative Konditionierung mit Busulfan verbessert. (2) In Patienten, die vor Beginn der Gentherapie PEG-ADA erhalten hatten, wurde die Behandlung mit PEG-ADA drei Wochen vor Therapiebeginn gestoppt. Nach der Re-Infusion erhielten die Patienten kein PEG-ADA.³² In der Zwischenzeit liegen Langzeit-Untersuchungsergebnisse vor (Aiuti et al., 2009).³³ In neun der zehn Patienten konnte eine Rekonstitution des Immunsystems (mit „normalen“ NK-Zellmengen) erreicht werden, die die Patienten gegen Infekte schützt. Keiner der Patienten zeigt bisher Anzeichen für die Entwicklung einer Leukämie, obwohl für diese Studie ebenfalls retrovirale Vektoren verwendet wurden. Bei acht Patienten verbesserten sich die Symptome des ADA-Mangels außerdem soweit, dass auf eine PEG-ADA Gabe weiterhin verzichtet werden kann. Die Initiatoren dieser Studien führen den Erfolg der Studie vor allem auf die Schaffung optimierter Bedingungen (nicht-myeloablative Konditionierung und Absetzen des PEG-ADA) für das Angehen und das Überleben der korrigierten autologen HSC und HPC sowie auf einen effizienten Gentransfer zurück (Aiuti et al., 2009).

Als letztes Beispiel soll die Gentherapie des Wiskott-Aldrich-Syndroms erwähnt werden, die als erste Studie für diese Erkrankung derzeit in Deutschland durchgeführt wird. Das Wiskott-Aldrich-Syndrom wird durch Mutationen im WAS-Gen ausgelöst und wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Die Patienten leiden an Gerinnungsstörungen und einem Immundefekt. Neben wiederkehrenden viralen und Pilz-Infektionen treten häufig Autoimmunerkrankungen oder Lymphome auf (Galy et al., 2008). Wie bei SCID ist die Standardtherapie beim Wiskott-Aldrich-Syndrom die Knochenmarktransplantation. Auch für diesen Immundefekt könnte die Gentherapie eine alternative Behandlungsform darstellen, wenn kein geeigneter Spender zur Verfügung steht. In der in Deutschland initiierten Studie wurden und werden retrovirale Vektoren zur ex vivo-Modifikation der HSC und HPC verwendet. Publiizierte Ergebnisse liegen von den Koordinatoren der Studie noch nicht vor. In einem Kongressbeitrag wurde jedoch von einem Anstieg der T- und NK-Zellzahlen und der Blutplättchen berichtet, was auf einen Erfolg der Gentherapie hindeuten könnte (Galy et al., 2008). Eine zweite Studie wird derzeit vorbereitet, die statt einem retro- einen lentiviralen Vektor für den Gentransfer verwenden wird

32 Die Ausnahme bildeten zwei Patienten, bei denen die Studien nicht wie gewünscht anschlugen; hier erfolgte die PEG-ADA-Gabe deutlich nach der Gentherapie.

33 Diese Untersuchungen umfassten einen Zeitraum von 1,8 bis 8 Jahren.

(Galy et al., 2008). Lentivirale Vektoren können im Gegensatz zu retroviralen Vektoren auch ruhende Zellen transduzieren. Durch diese Eigenschaft könnte die Stimulierung der HSC mit Botenstoffen, die bisher zur Vorbreitung auf einen retroviralen Gentransfer nötig ist, ganz entfallen oder deutlich reduziert werden. Auch erhofft man sich ein geringeres Risiko der Insertionsmutagenese, da lentivirale Vektoren ein anderes Integrationsprofil als retrovirale Vektoren aufweisen.

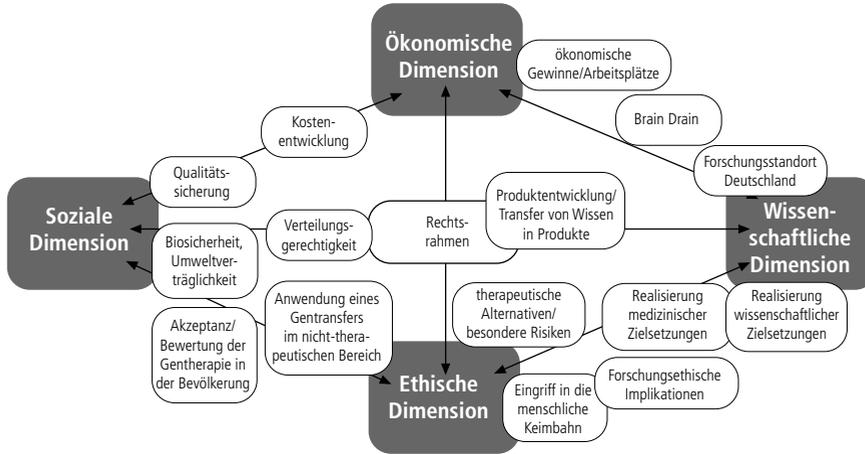
4.2 Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Gentherapie

Am Beginn der inhaltlichen wie methodischen Auseinandersetzung mit dem Thema Gentherapie durch die Arbeitsgruppe standen zwei Workshops, die im Jahr 2007 an der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften in Berlin veranstaltet wurden: Zum einen waren dort aktuelle naturwissenschaftlich-technische Entwicklungen Thema; zum anderen wurden mögliche soziale und ethische Implikationen diskutiert. Beide Veranstaltungen dienten der Arbeitsgruppe als Einstieg in die inhaltliche Auseinandersetzung mit dem Thema in seinen unterschiedlichen Facetten. Zugleich bildeten sie die Diskussionsgrundlage für die Erarbeitung der Problemfelder, um das Gebiet der Gentherapie in Deutschland – analog zu anderen Themenfeldern der Gentechnologie wie Gendiagnostik, Stammzellen oder Pflanzenzüchtung – aufzuarbeiten.

4.2.1 Darstellung der Problemfelder

Die einzelnen Problemfelder zum Thema Gentherapie wurden damals in einem mehrwöchigen Verdichtungsprozess durch die Arbeitsgruppe auf Basis der interdisziplinären Workshops fixiert. In der Summe dienen sie dem Ziel, unterschiedliche Ansätze und Blickwinkel sowie verschiedene Meinungen konstruktiv miteinander zu verbinden, um ein umfassendes Monitoring hinsichtlich gentherapeutischer Entwicklungen in Deutschland zu ermöglichen. Dabei korrelieren die behandelten Aspekte der Gentherapie, ihre Positionierung und die implizite Bedeutungsgleichrangigkeit nicht zwangsweise mit einzelnen fachwissenschaftlichen Perspektiven oder ihrer medialen Präsenz. Die Abgrenzung der Problemfelder voneinander folgt vielmehr den methodischen Erfordernissen, komplex verwobene Problemsichten zu strukturieren, und ist nicht als dogmatisches Fixum zu verstehen (siehe Kapitel 1.2).

Abbildung 5: Problemfelder im Bereich der Genterapie



Erläuterungen zu einzelnen Problemfeldern, siehe Tabelle 3.

Die Gesamtheit der Problemfelder ermöglicht es, einzelne Sachverhalte im Kontext der Genterapie in Deutschland herauszuarbeiten und in einem ersten Schritt zu operationalisieren. Der zweite Schritt wird mit Hilfe so genannter Indikatoren vollzogen. „Indikatoren“ werden als „empirisch direkt ermittelbare Größen verstanden, die Auskunft über etwas geben, das selbst nicht direkt ermittelbar ist“ (Domasch/Boysen, 2007:181). Sie bilden unter anderem statistische Maßzahlen ab, die eine Abbildung gesellschaftlicher beziehungsweise gesellschaftspolitisch relevanter Sachverhalte darstellen sollen (siehe Kapitel 1.2), und sie ermöglichen die Früherkennung sowie die kontinuierliche Beobachtung zeitlicher Entwicklungen. Die Erarbeitung, Verortung und Bewertung von Indikatoren unterliegt stets einer Interpretationsleistung, das heißt Indikatoren sind als solche ihrerseits theoretische Konstrukte, mit denen versucht wird, komplexe Phänomene objektivierbar zu machen. Sie können dennoch als Grundlage für die Bewertung der verhandelten Phänomene angesehen werden, da sie mehr als eine subjektive (individuelle) Wahrnehmung sind (Meyer, 2004:2). Tabelle 3 zeigt überblicksartig, welche Indikatoren einzelne Problemfelder zur Genterapie jeweils genauer ausmessen können.

Tabelle 3: Problemfelder zur Gentherapie in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

| Problemfeld | These (Beschreibung und Eingrenzung des Problemfeldes) | Indikatoren (Nicht für alle Problemfelder lassen sich Indikatoren finden, die es ermöglichen, das definierte Problemfeld quantitativ zu erfassen. Falls ein Ausmessen eines der Problemfelder mittels Indikatoren nicht möglich ist oder nicht die zu erfordernde Präzisierung erbringt, muss auf qualitative Beschreibungen zurück gegriffen werden.) |
|--|--|---|
| Wissenschaftliche Dimension <-> Ethische Dimension | | |
| Eingriff in die menschliche Keimbahn | Die technische Möglichkeit eines Gentransfers eröffnet prinzipiell auch den verändernden Eingriff in die Keimbahn des Menschen. Damit wird eine bewusste, generationenübergreifende Veränderung des menschlichen Erbgutes möglich. | Publizistische Auseinandersetzung mit dem Thema (Fachzeitschriften, überregionale Presse, nach Fachgebieten) |
| Forschungsethische Implikationen | Die Forschung an Menschen ist höchst problematisch und unterliegt deshalb strengen Vorgaben und Kontrollen; innerhalb genterapeutischer Forschung werden solche Rahmenbedingungen besonders relevant, da es sich hier zurzeit noch um eine sehr risikobehaftete Technik handelt. | Publizistische Auseinandersetzung mit dem Thema (Fachzeitschriften, überregionale Presse, nach Fachgebieten) Art und Zahl der Auflagen für die Zulassung genterapeutischer Forschung beziehungsweise Anwendung |
| Therapeutische Alternativen/besondere Risiken | Zum Wohle des Patienten muss stets der Vergleich mit anderen Therapieansätzen hinsichtlich Qualität, Wirtschaftlichkeit und ethischen Fragestellungen gesucht und entsprechend abgewogen werden. | Verteilung möglicher Therapieansätze hinsichtlich Gentherapie (nach Indikationen) Wirksamkeit von genterapeutischen Ansätzen im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren (hinsichtlich Heilungserfolgen, Todesraten; nach Indikationen) Kosten von Gentherapieverfahren im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren (nach Indikationen) Verteilung von Forschungsgeldern für verschiedene Therapieansätze (inkl. Gentherapie; nach Indikationen) |

| Wissenschaftliche Dimension <-> Ökonomische Dimension | | |
|---|--|--|
| Ökonomische Gewinne/Arbeitsplätze | Durch Kommerzialisierung der Forschungsergebnisse können ökonomische Gewinne erwirtschaftet und Arbeitsplätze gesichert bzw. geschaffen werden. | Gewinne einschlägig arbeitender Firmen (F&E und Produktion) Anzahl der kommerziell Beschäftigten im Bereich der Gentherapie in Deutschland (GT-13) |
| Forschungsstandort Deutschland | Für ein an Rohstoffen armes Land ist eine wissensbasierte Ökonomie von zentraler Bedeutung für die wirtschaftliche Prosperität und den gesellschaftlichen Wohlstand. | Anzahl der weltweiten Publikationen zur Gentherapie nach Ländern (GT-03) Anzahl der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (GT-04) Höhe der öffentlichen Förderung für die Gentherapie in Deutschland (GT-05) Höhe der Förderung von EU-Projekten im Bereich der Gentherapie mit deutscher Beteiligung (GT-06) Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (nach Phasen; multizentrisch/monozentrisch; national/unter deutscher Beteiligung) (GT-07) Verteilung der Indikationen bei klinischen Studien zur Gentherapie (national/international) (GT-08) ¹ Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (national/international) (GT-09) ¹ Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentherapie in Deutschland (nach Phasen) (GT-10) Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich Gentherapie in Deutschland (GT-11) Anzahl der auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitenden Firmen in Deutschland (F&E, Produktion) (GT-12) Anzahl der kommerziell Beschäftigten im Bereich der Gentherapie in Deutschland (GT-13) Anzahl der abgelehnten Studien zur Gentherapie in Deutschland Anzahl der erteilten EU-Patente im Bereich Gentherapie/Anteil aus Deutschland Anzahl der offenen Stellen im Bereich Forschung und Entwicklung |

| | | |
|---|---|--|
| Brain Drain | Bei Abwanderung hoch qualifizierter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ins Ausland könnte dies zu einer Schwächung des Wissenschaftsstandortes Deutschland führen. | Anzahl deutscher Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die im Ausland arbeiten |
| Produktentwicklung/ Transfer von Wissen in Produkte | Nicht in allen Wissenschaftsgebieten werden Forschungsergebnisse gleichermaßen effizient in neue Produkte überführt. Gleichzeitig führt der Druck zur ökonomischen Verwertung von Forschungsergebnissen gegebenenfalls zu verführten, nicht haltbaren Versprechungen. | <p>Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (nach Phasen; multizentrisch/monozentrisch; national/unter deutscher Beteiligung) (GT-07)</p> <p>Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentherapie in Deutschland (nach Phasen) (GT-10)</p> <p>Anzahl der zugelassenen Produkte/Therapien in Deutschland beziehungsweise weltweit</p> <p>Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (GT-11)</p> <p>Anzahl der auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitenden Firmen in Deutschland (F&E, Produktion) (GT-12)</p> <p>jährliche Kapazität bei der Produktion von Vektoren</p> <p>Anzahl der kommerziellen und nichtkommerziellen Anbieter von Vektoren in der EU (GT-14)</p> |
| Soziale Dimension <-> Ökonomische Dimension | | |
| Qualitätssicherung | Die Zulassung und Durchführung klinischer Studien im Rahmen eines Gentransfers bedürfen hohen Sicherheitsanforderungen. Eine Qualitätssicherung wird auch im Rahmen (zukünftiger) Gentherapien notwendig. | <p>Zulassungs- und Genehmigungsregularien für klinische Studien/therapeutische Anwendungen</p> <p>Zahl und Art der Berufsgruppen, die genterapeutische Eingriffe vornehmen (i.S.v. Zusatzqualifikation, Tandem etc.)</p> |

| | | |
|--|--|--|
| <p>Kostenentwicklung</p> | <p>Bei etablierter und breiter Anwendung einer Genterapie stellt sich die Frage nach der Bezahlbarkeit durch die Krankenkassen und dem Zugang zu individuellen Gesundheitsleistungen.</p> | <p>Kosten für Gentransferarzneimittel (Herstellung und Applikation)</p> <p>Ausgaben der Krankenkassen für Genterapie (potenziell)</p> <p>Kosten von Genterapieverfahren im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren (nach Indikationen)</p> |
| <p>Soziale Dimension <-> Wissenschaftliche Dimension</p> | | |
| <p>Akzeptanz/Bewertung der Genterapie in der Bevölkerung</p> | <p>Der Einsatz bzw. die Diffusion neuer wissenschaftlicher Innovationen und technischer Verfahren hängt entscheidend von deren breiter Akzeptanz in der Bevölkerung ab.</p> | <p>Bewertung der Genterapie in Deutschland (im Vergleich mit EU; in Korrelation mit dem Bildungsgrad, dem Geschlecht, dem Wissensniveau und dem Alter; in Abhängigkeit vom Regulierungskontext) (GT-01)</p> <p>Grad [Prozent] der Unterstützung der Genterapie (Deutschland im Vergleich mit EU; in Korrelation mit dem Bildungsgrad, dem Geschlecht, dem Wissensniveau und dem Alter; in Abhängigkeit vom Regulierungskontext) (GT-02)</p> <p>Empfundene Chancen bzw. Risiken</p> <p>Grad [Prozent] des Vertrauens in zentrale Institutionen auf dem Gebiet der Genterapie (Ärzte, Zulassungsbehörden, Forschungseinrichtungen etc.)</p> <p>Mediale Präsenz (nach Art des Mediums, Tendenz der Berichterstattung)</p> <p>Anzahl institutioneller Einrichtungen (Gesellschaften, NGOs, Patientenvertretungen etc.)</p> |
| <p>Biosicherheit/ Umweltverträglichkeit</p> | <p>Genterapeutische Anwendungen zielen in erster Linie auf den individuellen Menschen; darüber hinaus ist die Frage nach möglichen Wirkungen oder Folgen für Dritte beziehungsweise die Umwelt zu stellen.</p> | <p>Publizistische Auseinandersetzung mit dem Thema (Fachzeitschriften, überregionale Presse, nach Fachgebieten)</p> <p>Öffentliche Ausgaben für die Risikoforschung (nach Fachgebieten) in Deutschland/in der EU/in den USA</p> |

| | | |
|---|--|--|
| <p>Realisierung medizinischer Zielsetzungen</p> | <p>Das Ziel genterapeutischer Forschung und Anwendung liegt in der Verbesserung/Steigerung der Lebensqualität/Lebenserwartung einzelner Patienten, wo alternative Therapieansätze fehlen oder wenig effizient sind.</p> | <p>Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich Genterapie in Deutschland (GT-11)</p> <p>Anzahl der klinischen Studien zur Genterapie (nach Phasen) (GT-07)</p> <p>Verteilung der Indikationen bei klinischen Studien zur Genterapie (GT-08)¹⁾</p> <p>Zahl der erfolgreich therapierten Patienten (nach Indikationen)</p> <p>Wirksamkeit von genterapeutischen Ansätzen im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren (hinsichtlich Heilungserfolgen, Todesraten; nach Indikationen)</p> |
| <p>Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen</p> | <p>Wissenschaftliche Zielsetzungen und konkrete, etablierte Anwendungen sind für Laien schwer zu unterscheiden. Zum Wesen wissenschaftlicher Forschung gehört, dass nicht alle wissenschaftlichen Zielsetzungen erreicht werden.</p> | <p>Anzahl der weltweiten Publikationen zur Genterapie nach Ländern (GT-03)</p> <p>Anzahl der klinischen Studien zur Genterapie (national/international; multizentrisch/monozentrisch; privat/öffentlich) (GT-07)</p> <p>Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Genterapie (GT-09)¹⁾</p> <p>Anzahl der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen im Bereich der Genterapie in Deutschland (GT-04)</p> |
| <p>Ökonomische Dimension <-> Ethische Dimension</p> | | |
| <p>Verteilungsgerechtigkeit</p> | <p>Der in Herstellung und Anwendung teure Therapieansatz eines Gentransfers lässt ethische Fragen nach dem gleichen Zugang/Nutzen für Patienten gleichermaßen aufkommen.</p> | <p>Kosten von Genterapieverfahren im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren (nach Indikationen)</p> <p>Publizistische Auseinandersetzung mit dem Thema (Fachzeitschriften, überregionale Presse, nach Fachgebieten)</p> |

| | | |
|--|---|---|
| Anwendung eines Gentransfers im nichttherapeutischen Bereich | Die technische Möglichkeit eines Gentransfers eröffnet prinzipiell auch die Nutzung für nichttherapeutische Eingriffe (sog. Enhancement-Maßnahmen). | Publizistische Auseinandersetzung mit dem Thema (Fachzeitschriften, überregionale Presse, nach Fachgebieten) Verhältnismäßigkeit von therapeutischen und verbessernden Eingriffen via Gentransfer (nach Literaturlage) |
|--|---|---|

*) Kennzeichnet neue Indikatoren im Vergleich zum Themenband „Genterapie in Deutschland“; siehe Hucho et al., 2008:35ff.

Für einige dieser Problemfelder lassen sich nur schwer messbare Kenngrößen ermitteln (z. B. Brain Drain). Auch sind nicht zwangsweise für alle theoretisch sinnvollen Indikatoren entsprechende Daten auffind- beziehungsweise erhebbar; entsprechend ist eine Auswahl zu treffen.

Einige Problemfelder wurden bereits oben im Text beschrieben; andere werden nachfolgend anhand von Indikatoren vorgestellt; hierfür wurden sechs Problemfelder ausgewählt, die sich besonders gut über die ermittelten Indikatoren abbilden lassen (alphabetisch):

- ▶ Akzeptanz/Bewertung der Genterapie in der Bevölkerung
- ▶ Forschungsstandort Deutschland
- ▶ Ökonomische Gewinne/Arbeitsplätze
- ▶ Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte
- ▶ Realisierung medizinischer Zielsetzungen
- ▶ Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

4.2.2 Daten zu ausgewählten Indikatoren

Einige der oben dargestellten Problemfelder (siehe Abbildung 5) können anhand von ausgewählten Indikatoren beschrieben werden. Insbesondere erweisen sich die thematisch zusammenhängenden Problemfelder „Forschungsstandort Deutschland“, „Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte“ und „Ökonomische Gewinne/Arbeitsplätze“ sowie „Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen“ und „Realisierung medizinischer Zielsetzungen“ als geeignet, um anhand verfügbaren Datenmaterials einen Einblick in die Entwicklung der Genterapie in Deutschland zu geben. Außerdem lassen sich Daten finden, die Auskunft über die „Akzeptanz/Bewertung der Genterapie in der Bevölkerung“ geben. Da einige Problemfelder

eng miteinander verwoben sind, können einzelne Indikatoren zur Beschreibung mehrerer Problemfelder herangezogen werden.

Akzeptanz/Bewertung der Gentherapie in der Bevölkerung

- ▶ Bewertung der Gentherapie in Deutschland (GT-01)
- ▶ Grad der Unterstützung der Gentherapie (GT-02)

Forschungsstandort Deutschland

- ▶ Anzahl der weltweiten Publikationen zur Gentherapie nach Ländern (GT-03)
- ▶ Anzahl der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (GT-04)
- ▶ Höhe der öffentlichen Förderung für Gentherapie in Deutschland (GT-05)
- ▶ Höhe der Förderung von EU-Projekten im Bereich der Gentherapie mit deutscher Beteiligung (GT-06)
- ▶ Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (GT-07)
- ▶ Verteilung der Indikationen bei klinischen Studien zur Gentherapie (GT-08)
- ▶ Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (GT-09)
- ▶ Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentherapie in Deutschland (GT-10)
- ▶ Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (GT-11)
- ▶ Anzahl der auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitenden Firmen in Deutschland (GT-12)
- ▶ Anzahl der kommerziell Beschäftigten im Bereich der Gentherapie in Deutschland (GT-13)

Ökonomische Gewinne/Arbeitsplätze

- ▶ Anzahl der kommerziell Beschäftigten im Bereich der Gentherapie in Deutschland (GT-13)

Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte

- ▶ Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (GT-07)
- ▶ Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentherapie in Deutschland (GT-10)
- ▶ Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (GT-11)

- ▶ Anzahl der auf dem Gebiet der Genterapie arbeitenden Firmen in Deutschland (GT-12)
- ▶ Anzahl der kommerziellen und nichtkommerziellen Anbieter von Vektoren in der EU (GT-14)

Realisierung medizinischer Zielsetzungen

- ▶ Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Genterapie in Deutschland (GT-11)
- ▶ Anzahl der klinischen Studien zur Genterapie (GT-07)
- ▶ Verteilung der Indikationen bei klinischen Studien zur Genterapie GT-(08)

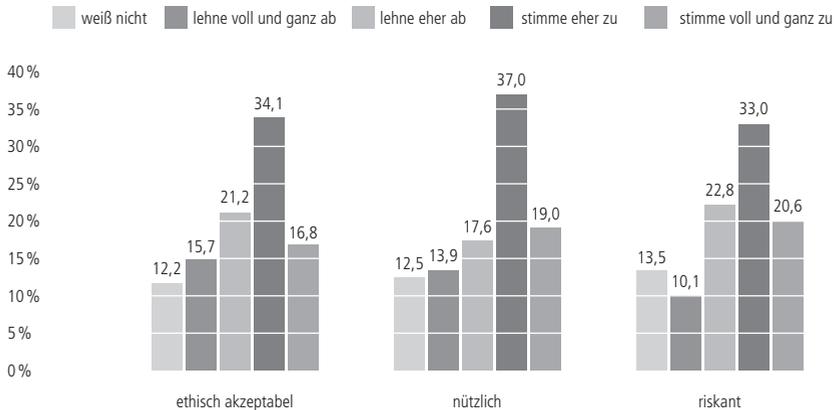
Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

- ▶ Anzahl der weltweiten Publikationen zur Genterapie nach Ländern (GT-03)
- ▶ Anzahl der klinischen Studien zur Genterapie (GT-07)
- ▶ Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Genterapie (GT-09)
- ▶ Anzahl der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen im Bereich der Genterapie in Deutschland (GT-04)

Mittels standardisierter Datenblätter werden diese Indikatoren nachfolgend vorgestellt. Ein Großteil der hier präsentierten Daten kann dabei als Fortschreibung der 2008 erstmals veröffentlichten Zahlen gesehen werden (siehe Hucho et al., 2008:167–184). Die Rubriken „Abgrenzung der Berechnungsgrößen“ und „Aussagefähigkeit“ bilden auch diesmal den interpretativen Rahmen.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GT-01 |
| Problemfeld | Akzeptanz/Bewertung der Gentherapie in der Bevölkerung |
| Name des Indikators | Bewertung der Gentherapie in Deutschland |
| Datenquelle | Eurobarometer 64.3 – Europeans and Biotechnology in 2005: Patterns and Trends. Unter: http://sec.europa.eu/research/press/2006/pdf/pr1906_eb_64_3_final_report-may2006_en.pdf Zugriff: Januar 2009, Stand: Mai 2006. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Als Grundlage für diesen Indikator dienen die Daten des Eurobarometers 64.3 aus dem Jahre 2005. Die Einstellungen der europäischen Bevölkerung zur Gentechnik waren bereits Gegenstand der Erhebungen der Jahre 1991, 1993, 1996, 1999 und 2002; Fragen hinsichtlich der Gentherapie wurden erstmals 2005 gestellt. Die Erhebungen des Eurobarometers 64.3 wurden in allen 25 Mitgliedsstaaten durchgeführt; pro Land wurden rund 1.000 Personen befragt. |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Im Rahmen der Eurobarometer-Befragung wurde nicht nur die Zustimmung und Ablehnung zur Gentherapie erfragt, sondern es wurden auch Fragen nach der Nutzen- und Risikowahrnehmung sowie nach der Einschätzung der ethischen Akzeptabilität gestellt. Dahinter steht die Idee, dass die Einstellung zur Gentherapie die Folge eines Bewertungs- und Abwägungsprozesses zwischen verschiedenen Bewertungsdimensionen ist, die zu einem Gesamturteil aggregiert werden. |

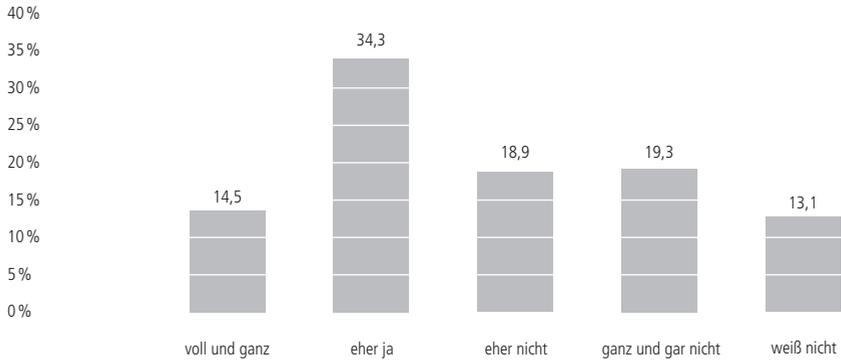
Abbildung 6: Bewertung der Gentherapie in Deutschland



Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-01.

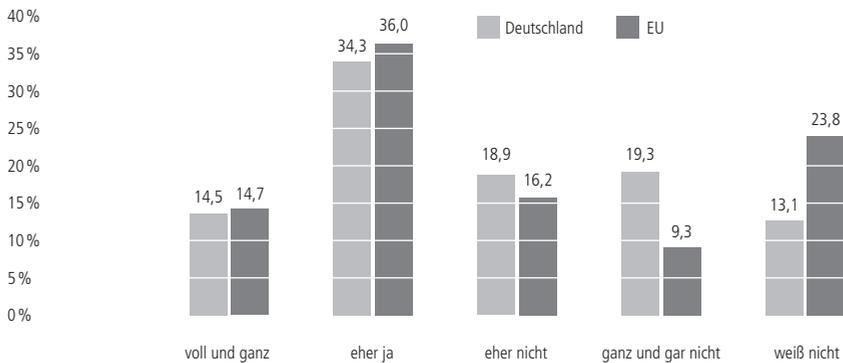
| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GT-02 |
| Problemfeld | Akzeptanz/Bewertung der Genterapie in der Bevölkerung |
| Name des Indikators | Grad der Unterstützung der Genterapie |
| Datenquelle | Eurobarometer 64.3 – Europeans and Biotechnology in 2005: Patterns and Trend. Unter: http://sec.europa.eu/research/press/2006/pdf/pr1906_eb_64_3_final_report-may2006_en.pdf Zugriff: Januar 2009, Stand: Mai 2006. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Als Grundlage für diesen Indikator dienen die Daten des Eurobarometers 64.3 aus dem Jahre 2005. Die Einstellungen der europäischen Bevölkerung zur Gentechnik waren bereits Gegenstand der Erhebungen der Jahre 1991, 1993, 1996, 1999 und 2002; Fragen hinsichtlich der Genterapie wurden erstmals 2005 gestellt. Die Erhebungen des Eurobarometers 64.3 wurden in allen 25 Mitgliedsstaaten durchgeführt; pro Land wurden rund 1.000 Personen befragt. |
| Gliederung der Darstellung | a) in Deutschland b) in Deutschland und der EU |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Wiedergegeben wird die geäußerte Unterstützung der Genterapie in Deutschland und Europa. Im Rahmen des Eurobarometers 64.3 sollten die Befragten angeben, ob sie der Aussage, dass die Genterapie – als Behandlung von Krankheiten durch genetische Eingriffe – unterstützt werden sollte, zustimmen oder nicht. Ziel dieser Fragestellung war es herauszufinden, ob die Befragten der Genterapie eher positiv oder negativ gegenüber stehen. In Zukunft gilt zu beobachten, wie sich die Unterstützung in Anbetracht der medizinischen Fortschritte auf dem Gebiet der Genterapie entwickeln wird. |

Abbildung 7: Grad der Unterstützung der Gentherapie in Deutschland



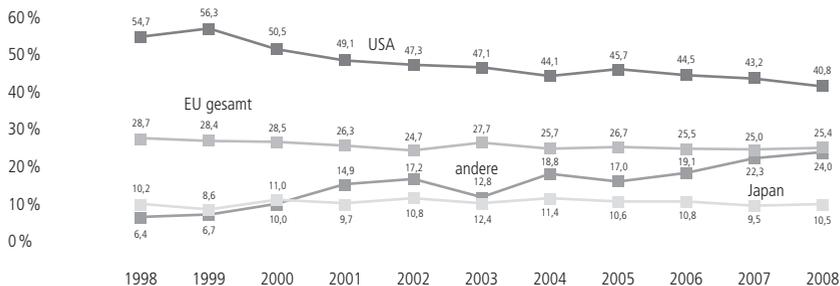
Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-02.

Abbildung 8: Unterstützung der Gentherapie in Deutschland und Europa



Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-02.

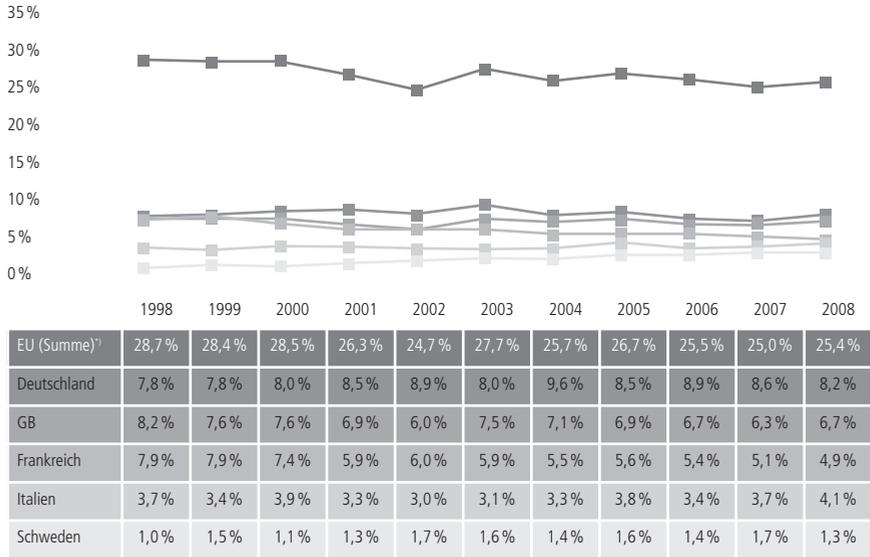
| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GT-03 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Anzahl der weltweiten Publikationen zur Gentherapie nach Ländern |
| Datenquelle | Scopus – Literaturdatenbank. Unter: www.scopus.com/scopus/home.url Zugriff: Januar 2009, Stand: Januar 2009. |
| Verfügbarkeit der Daten | Die Datenbank bietet eine Sammlung an Abstracts, Quellenverweisen und Stichwortverzeichnissen im Bereich der Natur- und Ingenieurwissenschaften in Medizin und Sozialwissenschaften. Die Nutzung der Datenbank Scopus ist kostenpflichtig und wird nach eigenen Angaben täglich aktualisiert. |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Durchgeführt wurde die Suche anhand der Stichworte „gene therapy and vector“ in der Rubrik „articles“. |
| Gliederung der Darstellung | a) internationaler Vergleich: USA/EU/JP/andere b) europäischer Vergleich: D/GB/F/I/S/EU gesamt c) absolute Zahlen |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator spiegelt die weltweiten naturwissenschaftlich-medizinischen Forschungsaktivitäten im Gebiet der Gentherapie wider und ermöglicht einen Vergleich zwischen den Ländern beziehungsweise Regionen. Entsprechend kann beobachtet werden, welche Länder beziehungsweise Regionen eine Vorrangstellung im „internationalen Forschungswettbewerb“ einnehmen und ob sich Positionen im Zeitverlauf verändern. Bei der Anzahl der Publikationen handelt es sich um einen klassischen Frühindikator, der zwar sensibel für Entwicklungstrends ist, Entwicklungen jedoch rein quantitativ bemisst. Er erlaubt somit keine Aussagen darüber, welchen Reifegrad eine wissenschaftlich-technische Entwicklung besitzt. Anders als die öffentliche Berichterstattung erlaubt er – abseits von Schlagzeilen – einen verlässlichen Blick darauf, in welchem Maße Forschungen zur Gentherapie weltweit verfolgt werden. |

Abbildung 9: Publikationsleistungen im internationalen Vergleich

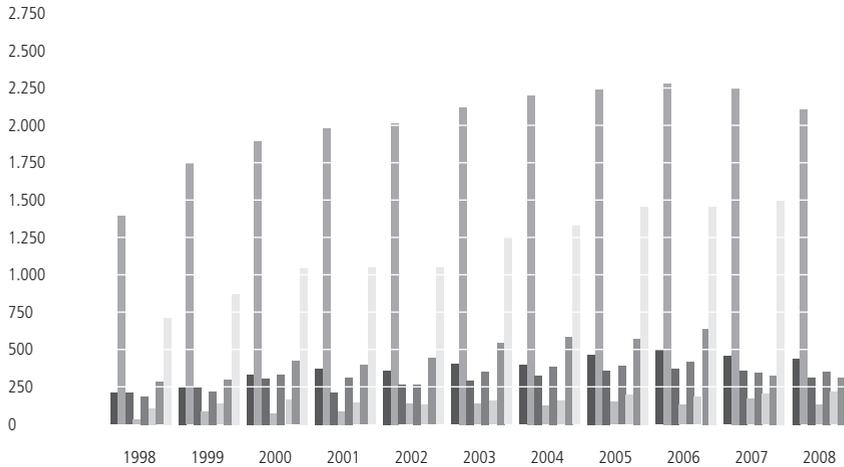
Jeweils aktualisierte Daten, Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-03.

Abbildung 10: Nationale Publikationsleistung im europäischen Vergleich



*) Umfasst nur die fünf gelisteten Länder.
 Jeweils aktualisierte Daten, Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.
 Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-03.

Abbildung 11: Absolute Zahl der Publikationen

| | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| D | 199 | 248 | 316 | 358 | 344 | 432 | 424 | 476 | 492 | 472 | 459 |
| USA | 1.391 | 1.746 | 1.878 | 1.982 | 2.028 | 2.121 | 2.205 | 2.439 | 2.551 | 2.501 | 2.216 |
| F | 201 | 246 | 276 | 240 | 256 | 267 | 273 | 297 | 312 | 297 | 267 |
| SWE | 26 | 47 | 41 | 53 | 73 | 74 | 72 | 83 | 82 | 99 | 71 |
| GB | 208 | 236 | 282 | 277 | 258 | 336 | 353 | 366 | 382 | 362 | 363 |
| I | 95 | 104 | 146 | 135 | 130 | 141 | 164 | 203 | 192 | 215 | 222 |
| J | 260 | 268 | 401 | 390 | 461 | 558 | 569 | 567 | 621 | 552 | 531 |
| EU ^{*)} | 729 | 881 | 1.061 | 1.063 | 1.061 | 1.250 | 1.286 | 1.425 | 1.460 | 1.445 | 1.382 |

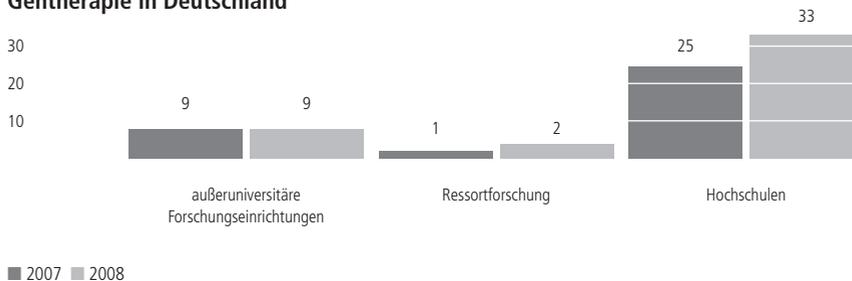
*) Umfasst nur die fünf gelisteten Länder.

Jeweils aktualisierte Daten, Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-03.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GT-04 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Anzahl der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen im Bereich der Gentherapie in Deutschland |
| Datenquelle | Erhebung im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), Informationsplattform Biotechnologie.de, Forschungsdatenbank. Unter: www.biotechnologie.de/bio/generator/Navigation/Deutsch/Unternehmen/unternehmensdatenbank.html Biotechnologie-Firmenumfrage 2007 (für Stichtag 31. 12. 2006): Zugriff: April 2008, Stand: Dezember 2006. Biotechnologie-Firmenumfrage 2008 (für Stichtag 31. 12. 2007): Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2007. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Daten wurden nach den Leitlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) erhoben. Berücksichtigt werden Firmen, die nach der OECD-Definition im Bereich der „Subzellulären Organismen“ (Gentherapie, Virale Vektoren) tätig sind und deren Tätigkeitsbereich Gesundheit/Medizin (d. h. Entwicklung von Therapeutika und/oder Diagnostika für den human-medizinischen Bereich, Drug Delivery, Gewebe-Ersatz) und nicht-spezifische Anwendungen (d. h. auf biotechnologischen Prinzipien basierende Geräte und Reagenzien für die Forschung sowie Dienstleistungen in diesem Bereich („Zulieferindustrie“) umfassen. |
| Gliederung der Darstellung | a) außeruniversitäre Forschungseinrichtungen b) Ressortforschung (Forschungsaktivitäten der nachgeordneten wissenschaftlichen Einrichtungen der Fachbehörden der Bundesministerien wie zum Beispiel das Robert-Koch-Institut) c) Hochschulen (private und öffentliche Universitäten bzw. Fachhochschulen) |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator erlaubt einen vertiefenden Blick auf die wissenschaftliche Forschungslandschaft im Bereich der Gentherapie und beschreibt die institutionellen Schwerpunkte beziehungsweise deren Entwicklungen. |

Abbildung 12: Wissenschaftliche Einrichtungen/Forschergruppen im Bereich der Gentherapie in Deutschland



Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-04.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GT-05 |
| Problemfeld | Forschungsstandort Deutschland |
| Name des Indikators | Höhe der öffentlichen Förderung für Genterapie in Deutschland |
| Datenquelle | Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Unter: www.dfg.de/ Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Unter: www.bmbf.de Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008. Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen. Unter: www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/1197.php Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Es besteht die Schwierigkeit, Forschungsaufwendungen für die Genterapie konkret in Projekten zu identifizieren, da häufig Untersuchungen genterapeutischer Verfahren in größere Projekte eingebettet und so nur schwer identifizierbar sind. |
| Gliederung der Darstellung | BMBF-Programme/DFG-Programme |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Die Höhe der Forschungsförderung erlaubt Rückschlüsse auf das wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial der Genterapie, das seitens der staatlichen Ebene angenommen wird. Gerade in frühen Phasen einer technischen Innovation ist der Staat aufgefordert, finanzielle Mittel zur Generierung zukünftiger Allgemeinwohleffekte bereit zu stellen, da die erforderliche Allokation von Ressourcen zum Beispiel für die Grundlagenforschung seitens der Privatwirtschaft nicht ausreichend erfolgt. Zu einem späteren Zeitpunkt, an dem die technische Innovation einen größeren Reifegrad erreicht hat und der privatwirtschaftliche Sektor unmittelbar in Forschung und Produktentwicklung investiert, sinkt die Notwendigkeit für staatliche Finanzierungen; zurückgehende Mittel wären hierbei kein Indiz für nachlassendes Interesse. Zur umfassenden Beurteilung ist eine Beobachtung über einen längeren Zeitraum erforderlich, gleichzeitig sind weitere Quellen der öffentlichen Finanzierung zu berücksichtigen. Diesbezüglich erfasst der Indikator zwar die Ausgaben des Bundes, nicht jedoch, ob und in welcher finanziellen Höhe die Bundesländer die Forschung und Entwicklung im Bereich der Genterapie fördern. Wesentlich bedeutender sind allerdings die Förderungen seitens der EU; diese werden vom Indikator GT-05 abgebildet. |

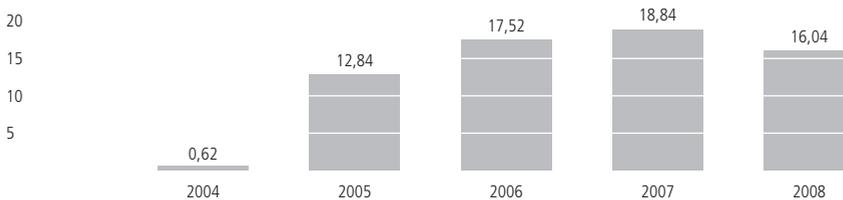
Tabelle 4: Öffentliche Förderung für Gentherapie in Deutschland

| | Laufzeit | Fördervolumen gesamt in Euro | Durchschnittliches Fördervolumen pro Jahr in Euro |
|--|---------------------------|--|---|
| BMBF-Programme | | | |
| 1) Verbundprojekt TreatID: Behandlung schwerer Immundefekte mit genmodifizierten Stammzellen | | | |
| Teilprojekt 6a – Expression sezernerter Peptide zur Gentherapie der HIV Infektion und Teilprojekt 6b – Begleituntersuchungen zur Gentherapie der Chronischen Granulomatose | 01.10.2005– 31.12.2008 | 543.319 | 167.175 |
| Teilprojekt 5 „Genotoxizität retroviraler Vektoren“ | 01.01.2006– 31.12.2008 | 327.380 | 109.123 |
| Teilprojekt 7 – Etablierung der GMP-Produktion von SIN-Vektoren sowie Teilprojekt 1, Teilprojekt 2, Teilprojekt 3 – Durchführung von klinischen Studien | 01.01.2006– 31.12.2008 | 2.712.674 | 904.225 |
| Teilprojekt 4 – Klonalitätsanalyse von gen-modifizierten Zellen in vivo | 01.04.2006– 31.03.2009 | 128.704 | 42.901 |
| 2) Gentransferstudien-register DeReG | 01.08.2002– 31.10.2008 | 902.076 | 144.332 |
| 3) Verbundprojekt: Gen-Immuntherapie bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom | | | |
| Gentherapie für die selektive Induktion von Apoptose durch TRAIL (TP 1) | 01.10.2006– 30.09.2009 | 266.070 | 88.690 |
| DFG-Programme | | | |
| Schwerpunkt 1230: Mechanisms of gene vector entry and persistence/Schwerpunktprogramm | seit 01.04.2006 | Gesamt: 3,3 Mio. | |
| Grundlagen und Anwendung adoptiver T-Zell-Therapie | seit 2006 | für 2006: 1,1 Mio. für 2007: 2,0 Mio. | |

Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-05.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GT-06 |
| Problemfeld | Forschungsstandort Deutschland |
| Name des Indikators | Höhe der Förderung von EU-Projekten im Bereich der Genterapie mit deutscher Beteiligung |
| Datenquelle | Sixth Framework Programme, EU-supported research in Genomics and Biotechnology for Health Sixth Framework Programme (2002–2006). Unter: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/lifescihealth/docs/new-therapies.pdf Zugriff: Januar 2009, Stand: 2007. Seventh Framework Programme – Projektsuche. Unter: http://cordis.europa.eu/fp7/projects_de.html Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Berücksichtigt wurden lediglich jene Projekte, an denen mindestens ein Akteur aus Deutschland beteiligt ist. Insgesamt wurden im Rahmen des 6. EU-Forschungsrahmenprogramms für den Bereich der Genterapie 77,4 Mio. Euro zur Verfügung, die sich auf 19 Projekte verteilten. Für das 7. Rahmenprogramm sind lediglich die Projekte mit dem Stand vom Dezember 2008 aufgeführt. Etwaige Projektverschiebungen oder Laufzeitverlängerung im 6. Rahmenprogramm sind nicht berücksichtigt. |
| Gliederung der Darstellung | a) Höhe der Förderung nach Projekten mit deutscher Beteiligung b) Höhe der Förderung von EU-Projekten mit deutscher Beteiligung nach Jahren |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Die Höhe der Forschungsförderung erlaubt Rückschlüsse auf das wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial der Genterapie, das seitens der EU-Ebene angenommen wird. Gerade in frühen Phasen einer technischen Innovation ist der Staat aufgefordert, finanzielle Mittel zur Generierung zukünftiger Allgemeinwohleffekte bereit zu stellen, da die erforderliche Allokation von Ressourcen zum Beispiel für die Grundlagenforschung seitens der Privatwirtschaft nicht ausreichend erfolgt. Zu einem späteren Zeitpunkt, an dem die technische Innovation einen größeren Reifegrad erreicht hat und der privatwirtschaftliche Sektor unmittelbar in Forschung und Produktentwicklung investiert, sinkt die Notwendigkeit für staatliche Finanzierungen; zurückgehende Mittel wären hierbei kein Indiz für nachlassendes Interesse. Zur umfassenden Beurteilung ist eine Beobachtung über einen längeren Zeitraum erforderlich, gleichzeitig sind weitere Quellen der öffentlichen Finanzierung zu berücksichtigen. Diesbezüglich erfasst der Indikator zwar die Ausgaben der EU, nicht jedoch die der einzelnen Mitgliedsländer. Die öffentliche Forschungsförderung in Deutschland (Bundesmittel) wird vom Indikator GT-05 dokumentiert. |

Abbildung 13: Förderung von EU-Projekten mit deutscher Beteiligung im Bereich der Genterapie (nach Jahren)



Angaben in Millionen Euro.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-06.

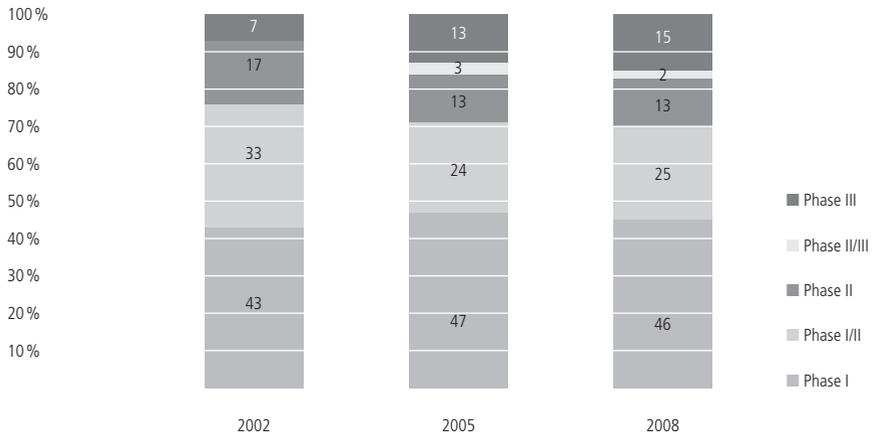
Tabelle 5: Förderung von EU-Projekten mit deutscher Beteiligung im Bereich der Gentherapie

| Projektname | Laufzeit | Fördervolumen gesamt in Mio. Euro | Durchschnittliches Fördervolumen pro Jahr in Mio. Euro |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| 6. EU-Forschungsrahmenprogramm | | | |
| CLINIGENE | April 2006–Februar 2008 | 12 | 2,4 |
| CONSERT | November 2004–Oktober 2008 | 11,6 | 2,9 |
| GIANT | Januar 2005–Dezember 2010 | 9,7 | 1,94 |
| BACULOGENES | Januar 2007–Dezember 2009 | 2,5 | 0,8 |
| THOVLEN | Januar 2006–Dezember 2008 | 2,5 | 0,8 |
| THERADPOX | Dezember 2005–November 2007 | 2,4 | 0,8 |
| RIGHT | Januar 20005–Dezember 2008 | 11,2 | 2,8 |
| ZNIP | Januar 2007–Dezember 2009 | 2,3 | 0,7 |
| SNIPER | Januar 2005–Dezember 2007 | 2 | 0,7 |
| Improved precision | Dezember 2004–Januar 2007 | 3,5 | 1,6 |
| INTHER | November 2005–Oktober 2008 | 2,8 | 0,9 |
| Epi-Vector | Januar 2005–Dezember 2007 | 2,1 | 0,7 |
| PolExGene | Juni 2006–Mai 2009 | 2,1 | 0,7 |
| Magelectfection | Mai 2006–April 2009 | 2,8 | 0,9 |
| MOLEDA | Januar 2005–Dezember 2007 | 2,4 | 0,8 |
| ANGIOSKIN | Mai 2005–April 2009 | 2,8 | 0,7 |
| 7. EU-Forschungsrahmenprogramm | | | |
| EUCLYD | Mai 2008–April 2011 | 2,96 | 1,0 |
| BRAINCAV | Oktober 2008–September 2010 | 4,42 | 0,06 |

Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-06.

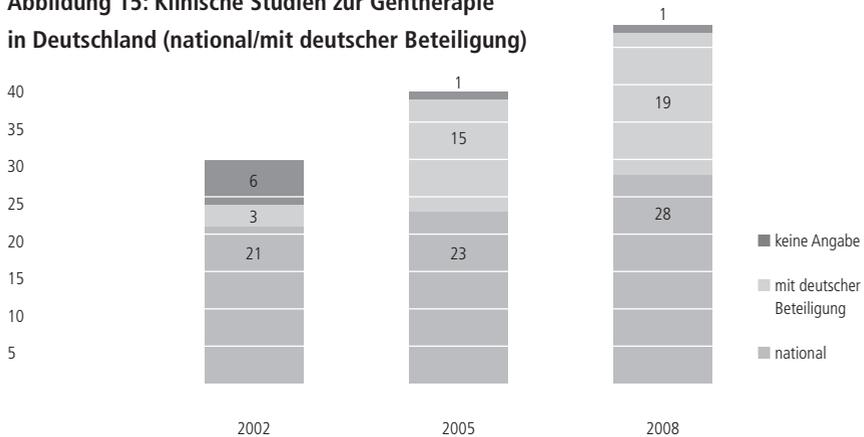
| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GT-07 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Anzahl der klinischen Studien zur Genterapie |
| Datenquelle | Deutsches Register für somatische Gentransferstudien (DeReG). Unter: www.dereg.de Zugriff: Januar 2009, Stand: Dezember 2008 (Register). Wiley, Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. Unter: www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/ Zugriff: Juni 2009, Stand: März 2009. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | In den Darstellungen a) bis c) wird von der Gesamtheit aller Studien seit Bestehen der KSG (Kommission Somatische Genterapie) in den Jahren 2002 (N=30), 2005 (N=39) und 2008 (N=47) ausgegangen. Die klinischen Studien umfassen die medizinische Behandlung mit Gentransfer-Arzneimitteln mit den Zielen Prophylaxe, Therapie und Diagnostik. Die für 2002 aufgeführten Daten umfassen alle Studien, die seit Bestehen der KSG ein positives Votum erhielten. Den Daten für das Jahr 2005 und 2008 liegen ebenfalls alle Studien zu Grunde, die kein abschlägiges Votum der KSG erhalten haben. Beide Angaben bedeuten nicht notwendigerweise, dass die Studien auch tatsächlich initiiert wurden. Als Grundlage für die Abbildungen 17–20 dienen die Zahlen der Wiley Datenbank. In dieser Datenbank sind die weltweit genehmigten, laufenden und abgeschlossenen Gentransferstudien verzeichnet (N=1.347 im März 2008, N= 1.472 im September 2008). |
| Gliederung der Darstellung | a) national: Phasen I bis III b) Grad internationaler Kooperation: national/Studie unter deutscher Beteiligung c) national: monozentrisch/multizentrisch d) international: Genterapiestudien seit 1998 e) international: Phasen I bis III f) Kontinentale Verteilung von klinischen Gentransferstudien g) Verteilung klinischer Studien in Europa |
| Berechnungshäufigkeit | DeReG: 2002 (Diagramm), 2005 (Diagramm) und 2008 (Register); Wiley: März 2008 und September 2008 |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator gibt Auskunft darüber, in welchem Maße auf nationaler und internationaler Ebene der wissenschaftlich-technische Fortschritt auf dem Gebiet der Genterapie im Allgemeinen zu einer Durchführung von klinischen Studien im Speziellen geführt hat und welchen Reifegrad mögliche medizinische Anwendungen gegenwärtig besitzen. Gleichzeitig zeigt der Indikator den Grad der internationalen Vernetzung der deutschen Forschung. |

Abbildung 14: Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland (nach Phasen)



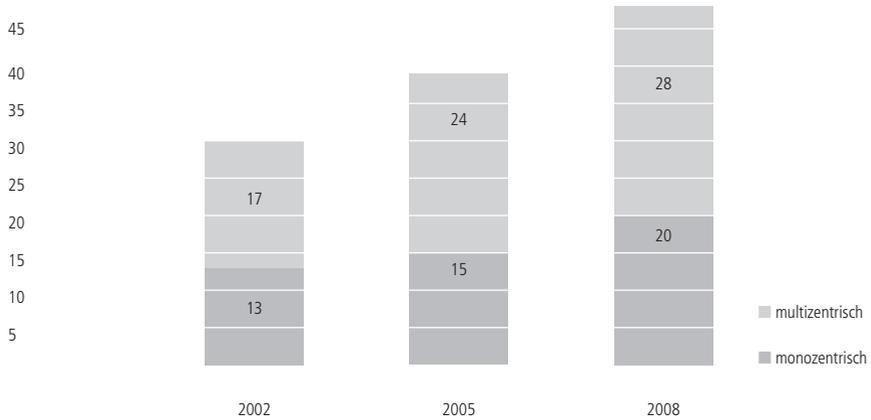
Pilotstudien sind den Phase-I-Studien zugeordnet.
Quelle: DeReG-Datenbank.

Abbildung 15: Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland (national/mit deutscher Beteiligung)



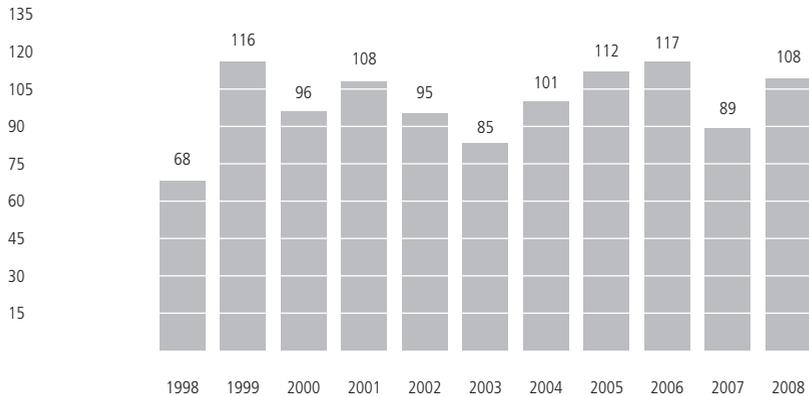
Quelle: DeReG-Datenbank.

**Abbildung 16: Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland
(multizentrisch/monozentrisch)**



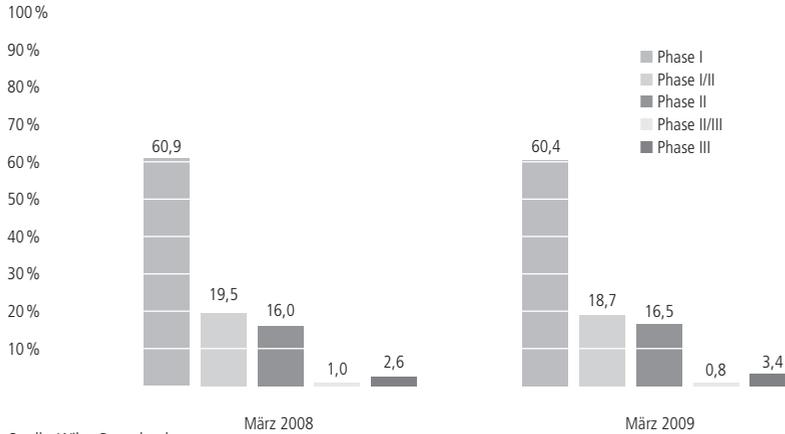
Quelle: DeReG-Datenbank.

Abbildung 17: Anzahl der weltweit durchgeführten Gentherapiestudien seit 1998



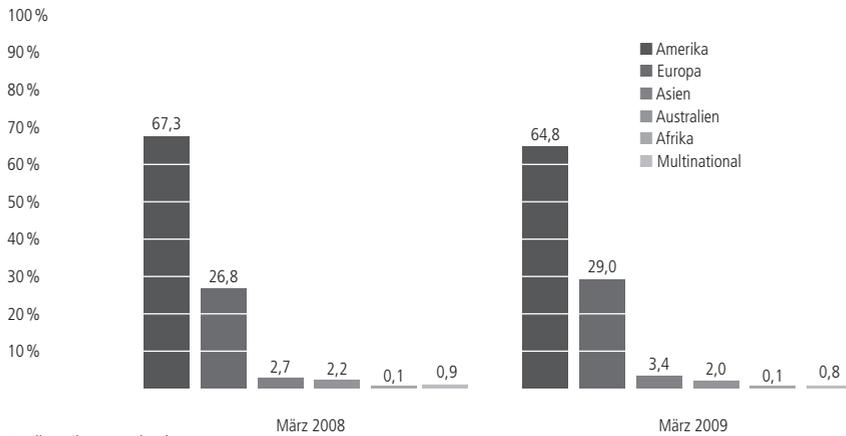
Quelle: Wiley-Datenbank.

Abbildung 18: Verteilung von Gentransferstudien nach Phasen (international)



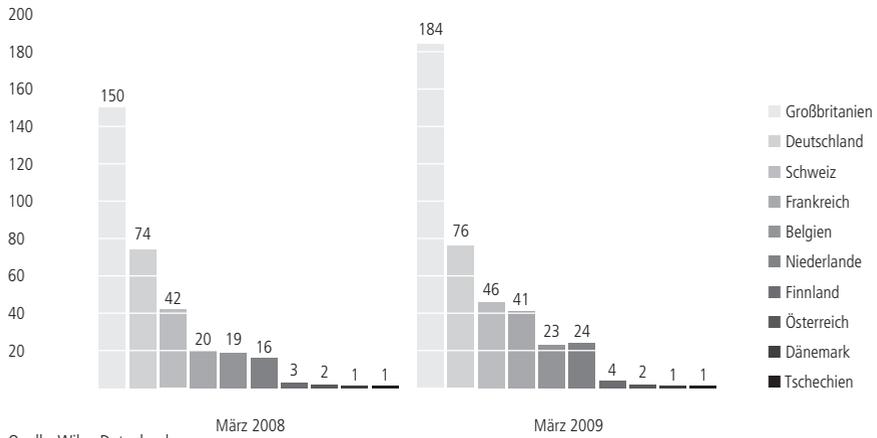
Quelle: Wiley-Datenbank.

Abbildung 19: Kontinentale Verteilung von klinischen Gentransferstudien



Quelle: Wiley-Datenbank.

Abbildung 20: Verteilung klinischer Studien in Europa



Quelle: Wiley-Datenbank.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GT-08 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Realisierung medizinischer Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Verteilung der Indikationen bei klinischen Studien zur Gentherapie |
| Datenquelle | Deutsches Register für somatische Gentransferstudien (DeReG). Unter: www.dereg.de Zugriff: Januar 2009, Stand: Dezember 2008 (Register). Wiley, Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. Unter: www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/ Zugriff: Juni 2009, Stand: März 2009. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | In Darstellungen a) wird von der Gesamtheit aller Studien seit Bestehen der KSG (Kommission Somatische Gentherapie) in den Jahren 2002 (N=30), 2005 (N=39) und 2008 (N= 47) ausgegangen. Die klinischen Studien umfassen die medizinische Behandlung mit Gentransfer-Arzneimitteln mit den Zielen Prophylaxe, Therapie und Diagnostik. Die für 2002 aufgeführten Daten umfassen alle Studien, die seit Bestehen der KSG ein positives Votum erhielten. Den Daten für das Jahr 2005 und 2008 liegen ebenfalls alle Studien zu Grunde, die kein abschlägiges Votum der KSG erhalten haben. Beide Angaben bedeuten nicht notwendigerweise, dass die Studien auch tatsächlich initiiert wurden. Als Grundlage für b) dienen die Zahlen der Wiley Datenbank. In dieser Datenbank sind die genehmigten, laufenden und abgeschlossenen Gentransferstudien verzeichnet (N=1.347 im März 2008, N= 1.472 im September 2008). |
| Gliederung der Darstellung | a) national b) international (Die Klassifizierung der Indikationen ist jeweils aus den Datenbanken übernommen und wurde nicht vereinheitlicht.) |
| Berechnungshäufigkeit | DeReG: 2002 (Diagramm), 2005 (Diagramm) und 2008 (Register); Wiley: März 2008 und September 2008 |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator gibt einen Überblick über die Indikationen, die im Rahmen von Gentransferstudien mit Hilfe von gentherapeutischen Maßnahmen behandelt werden. Die Verteilung der Indikationen lässt bis zu einem gewissen Grad zum einen Rückschlüsse auf die gesamtgesellschaftliche Relevanz und zum anderen auf die Attraktivität im Bereich der Forschung und Entwicklung von Seiten der Industrie zu. In Anbetracht der zum Teil bestehenden Risiken und der Komplexität der Methoden spielen auch andere Faktoren eine Rolle. So lässt sich die Anwendung eines potenziell riskanten gentherapeutischen Verfahrens vor dem Hintergrund lebensbedrohlicher Krankheiten eher rechtfertigen, als im Kontext beherrschbarer Krankheiten. |

Abbildung 21: Indikationen für genterapeutische Studien (national)

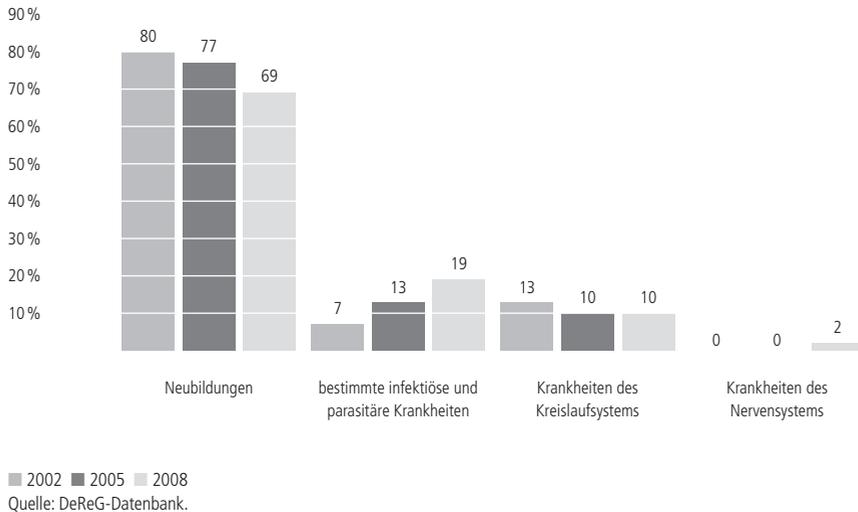
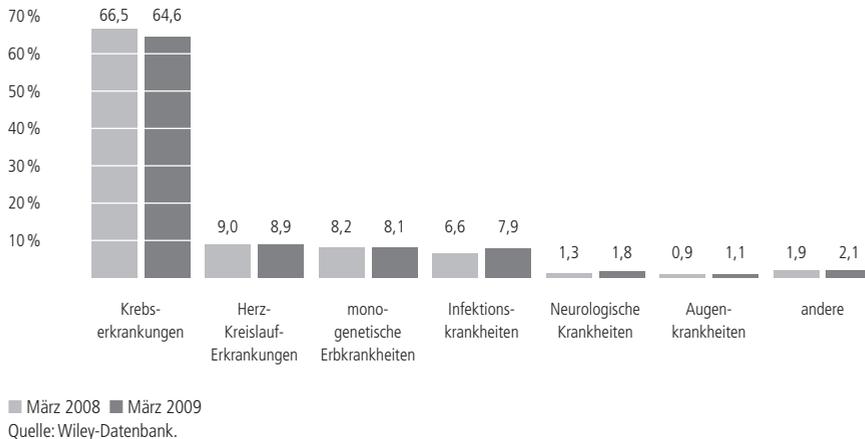
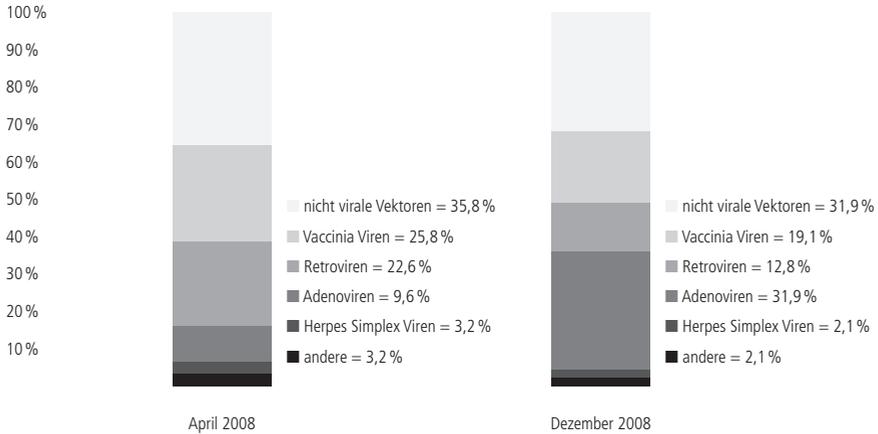


Abbildung 22: Indikationen für genterapeutische Studien (international)



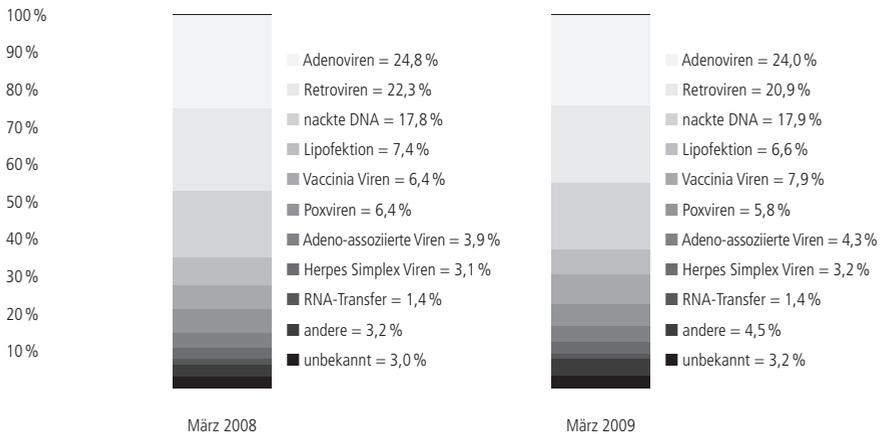
| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GT-09 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Realisierung medizinischer Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie |
| Datenquelle | Deutsches Register für somatische Gentransferstudien (DeReG). Unter: www.dereg.de Zugriff: Juni 2009, Stand: März 2009 (Register). Wiley, Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. Unter: www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/ Zugriff: Juni 2009, Stand: März 2009. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | In Darstellungen a) wird von der Gesamtheit aller Studien seit Bestehen der KSG (Kommission Somatische Gentherapie) in den Jahren 2002 (N=30), 2005 (N=39) und 2008 (N= 47) ausgegangen. Die klinischen Studien umfassen die medizinische Behandlung mit Gentransfer-Arzneimitteln mit den Zielen Prophylaxe, Therapie und Diagnostik. Die für 2002 aufgeführten Daten umfassen alle Studien, die seit Bestehen der KSG ein positives Votum erhielten. Den Daten für das Jahr 2005 und 2008 liegen ebenfalls alle Studien zu Grunde, die kein abschlägiges Votum der KSG erhalten haben. Beide Angaben bedeuten nicht notwendigerweise, dass die Studien auch tatsächlich initiiert wurden. Als Grundlage für b) dienen die Zahlen der Wiley Datenbank. In dieser Datenbank sind die genehmigten, laufenden und abgeschlossenen Gentransferstudien verzeichnet (N=1.347 im März 2008, N= 1.472 im September 2008). |
| Gliederung der Darstellung | a) national b) international |
| Berechnungshäufigkeit | DeReG: April 2008 (Register) und Dezember 2008 (Register), Wiley: März 2008 und September 2008 |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator gibt einen Überblick über die genutzten Vektoren in Gentransferstudien auf nationaler wie auch internationaler Ebene. Vektoren gelten als Schlüsselement der Gentherapie. Der Schwerpunkt liegt derzeit auf dem Einsatz von verschiedenen viralen Vektoren. Aufgrund des hohen Risikos insertionsbedingter schwerwiegender Nebenwirkungen von herkömmlichen retroviralen Vektoren werden nach Möglichkeit vermehrt andere virale Alternativen entwickelt bzw. nicht-virale Transfermethoden eingesetzt. |

Abbildung 23: Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (national)



Quelle: DeReG-Datenbank.

Abbildung 24: Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (international)



Quelle: Wiley-Datenbank.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GT-10 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte |
| Name des Indikators | Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentherapie in Deutschland |
| Datenquelle | Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Unter: www.pei.de/cin_048/mn_161972/DE/infos/pu/02-klinische-pruefung/klin-pruef-statistik/klin-pruef-statistik-node.html?__nnn=true&__nnn=true#doc158036bodyText4 Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich und eigene Recherche |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Der Indikator bildet die aktuellen Bearbeitungsstatistiken des Paul-Ehrlich-Instituts zu klinischen Prüfungen für Gentransfer-Arzneimittel ab, die in den Zuständigkeitsbereich des PEI fallen. |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator gibt Auskunft darüber, in welchem Maße der wissenschaftlich-technische Fortschritt auf dem Gebiet der Gentherapie im Allgemeinen zu einer Durchführung von klinischen Studien im Speziellen geführt hat und welchen Reifegrad mögliche medizinische Anwendungen gegenwärtig besitzen. Im Besonderen gibt der Indikator einen Hinweis darauf, in welchem Maße Gentransferarzneimittel in Deutschland vor der Zulassung stehen. |

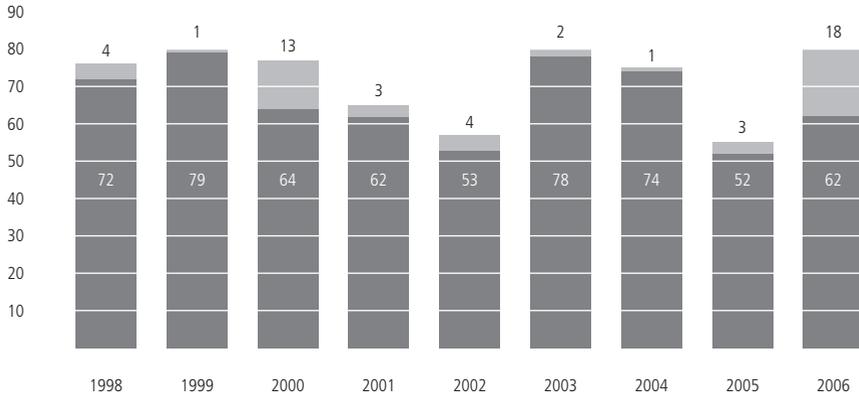
Tabelle 6: Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentransferarzneimittel in Deutschland (nach Phasen)

| | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | Gesamt |
|-----------|------|------|------|------|--------|
| Phase I | 1 | 2 | 1 | 1 | 5 |
| Phase II | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Phase III | 2 | 0 | 2 | 0 | 4 |
| Phase IV | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gesamt | 3 | 2 | 4 | 2 | 11 |

Jeweils aktualisierte Daten, Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.
Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-10.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GT-11 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte |
| Name des Indikators | Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Gentherapie in Deutschland |
| Datenquelle | Datenbank des Deutschen Patent- und Markenamtes. Unter: http://depatisnet.dpma.de/ Zugriff: Februar 2009, Stand: Februar 2009. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich und eigene Recherche |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Daten stammen aus der folgenden Kategorie nach IPC-Klassifikation (Internationale Patentklassifikation); http://depatisnet.dpma.de/ipc/ [Februar 2009]: A61K 48/00 – Medizinische Zubereitungen, die genetisches Material enthalten, das in Zellen des lebenden Körpers eingeführt wird, um genetisch bedingte Krankheiten zu behandeln; Gentherapie. Die für die Entwicklung der genannten Patente notwendigen Patente sind nicht aufgeführt. |
| Gliederung der Darstellung | a) Patentanmeldungen: aus Deutschland/mit deutscher Beteiligung b) Patentanmeldungen nach Institutionen: Unternehmen/öffentliche Einrichtungen und Privatpersonen/gemischt |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Die Anzahl der Patente kann sowohl als Gradmesser für die wissenschaftliche Aktivität sowie als Frühindikator für die wirtschaftliche Etablierung der Entwicklungen im Bereich der Gentherapie dienen. Der Indikator liefert jedoch keine Informationen über die reale wissenschaftliche oder wirtschaftliche Bedeutung eines Patentes oder den Grad seiner Anwendung. Ferner ist davon auszugehen, dass nicht ausschließlich Patente in Deutschland, sondern auch beim Europäischen Patentamt angemeldet werden; generelle Entwicklungstrends sind indes vergleichbar. Die Aufschlüsselung nach Patentinhabern (Unternehmen, öffentlichen Forschungseinrichtungen, Privatpersonen) ermöglicht darüber hinaus, ein besonders Engagement der Privatwirtschaft beziehungsweise ein Übergewicht öffentlich finanzierter Einrichtungen zu identifizieren. Das Verhältnis ist ein Hinweis auf den ökonomischen Reifegrad der technischen Entwicklung, da davon auszugehen ist, dass privatwirtschaftliches Engagement dann zunimmt, wenn die ökonomischen Gewinnaussichten positiv beurteilt werden. Allgemein erlaubt ein Patent seinem Inhaber die ausschließliche kommerzielle Nutzung der Erfindung für einen bestimmten Zeitraum. Dies bedeutet, dass Wettbewerber vor Ablauf des Patentschutzes keinen kommerziellen Gebrauch von der Erfindung machen dürfen, es sei denn, der Patentinhaber erlaubt dies durch die Vergabe von Lizenzen. Nur Erfindungen, die neu sind, die eine Lösung für ein technisches Problem darstellen, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und die gewerblich angewendet werden können, sind patentfähig. Entdeckungen dagegen können nicht patentiert werden. Spätestens 18 Monate nach Patentanmeldung müssen Einzelheiten der Erfindung veröffentlicht werden. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass wissenschaftliche und technologische Kenntnisse der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden und der verfügbare Wissensstand erhöht wird. Darüber hinaus wird durch dieses Vorgehen ein freier und offener Austausch von Informationen gefördert. Patente und Lizenzen schaffen Anreize für Forschungen und Investitionen. Durch die Möglichkeit der alleinigen Vermarktung der Innovation für einen festen Zeitraum, wächst die Bereitschaft der Unternehmen, höhere finanzielle Risiken für langwierige Forschungs- und Entwicklungsarbeit einzugehen. |

Abbildung 25: Patentanmeldungen nach IPC-Klassifikation im Bereich der Gentherapie beim Deutschen Patentamt

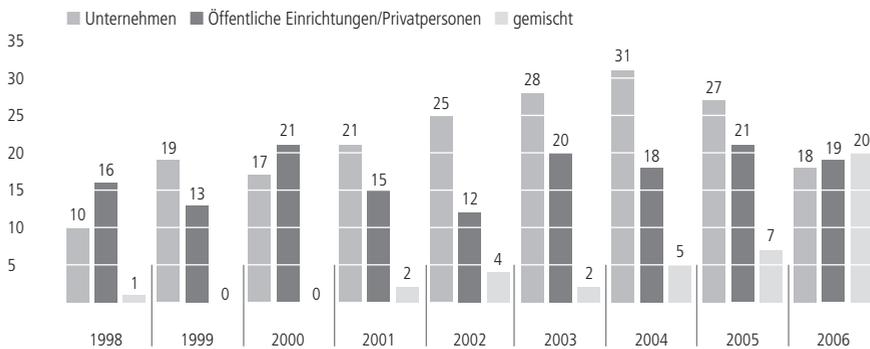


■ Anmeldungen aus Deutschland oder unter deutscher Beteiligung.

Keine Angaben für die Jahre 2007 und 2008, da Offenlegung noch nicht oder nur teilweise erfolgte.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-11.

Abbildung 26: Patentanmeldende Institutionen im Bereich der Gentherapie

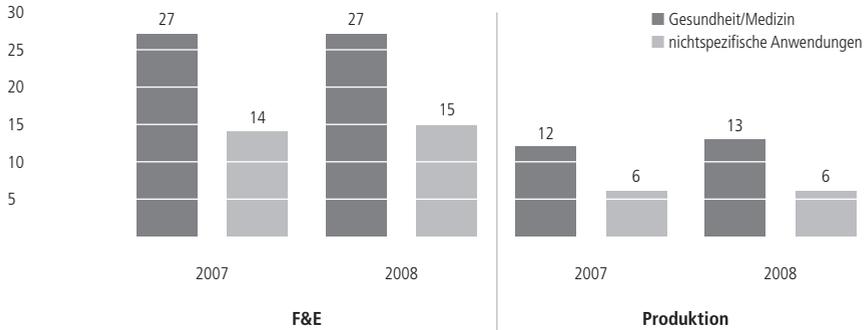


Keine Angaben für die Jahre 2007 und 2008, da Offenlegung noch nicht oder nur teilweise erfolgte; nur Anmeldungen aus Deutschland.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-11.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GT-12 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte |
| Name des Indikators | Anzahl der auf dem Gebiet der Genterapie arbeitenden Firmen in Deutschland |
| Datenquelle | <p>Erhebungen im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), Informationsplattform Biotechnologie.de, Unternehmensdatenbank. Unter: www.biotechnologie.de/bio/generator/Navigation/Deutsch/Unternehmen/unternehmensdatenbank.html</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2007 (für Stichtag 31. 12. 2006): Zugriff: April 2008, Stand: Dezember 2006.</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2008 (für Stichtag 31. 12. 2007): Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2007.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich und eigene Recherche |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Daten wurden nach den Leitlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) erhoben. Berücksichtigt werden Firmen, die nach der OECD-Definition im Bereich der „Subzellulären Organismen“ (Genterapie, Virale Vektoren) tätig sind und deren Tätigkeitsbereich Gesundheit/Medizin (d. h. Entwicklung von Therapeutika und/oder Diagnostika für den human-medizinischen Bereich, Drug Delivery, Gewebe-Ersatz) und nichtspezifische Anwendungen (d. h. auf biotechnologischen Prinzipien basierende Geräte und Reagenzien für die Forschung sowie Dienstleistungen in diesem Bereich („Zulieferindustrie“)) ist. Des Weiteren sind nur dedizierte Unternehmen aufgeführt, das heißt Firmen deren Unternehmensziel wesentlich oder ausschließlich in der Biotechnologie liegt. Zu ergänzen ist, dass die Produktion und Forschung und Entwicklung im Bereich der Genterapie zumeist lediglich nur kleine Tätigkeitsbereiche umfasst beziehungsweise als eine ferne Option eingestuft wird. |
| Gliederung der Darstellung | a) Anwendungsbereiche (Medizin/nichtspezifisch) und Sektor (Produktion/F&E) b) nach Mitarbeiterzahlen |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | <p>Der Indikator erlaubt Rückschlüsse darauf, in welchem Maße die wissenschaftlich-technische Entwicklung auf dem Gebiet der Genterapie sich in Aktivitäten im Bereich der Wirtschaft umgesetzt hat. Allerdings ist die bloße Zahl der Firmen nicht direkt mit wirtschaftlicher Aktivität gleichzusetzen; hierfür wären konkrete Umsatzzahlen der Firmen erforderlich.</p> <p>Zu berücksichtigen ist ferner, dass aufgrund einer steigenden Firmenzahl nicht automatisch auf Produkte geschlossen werden kann, die für jedermann zugänglich sind und eine breite medizinische Anwendung finden. Im frühen Stadium einer technischen Innovation fließen die meisten Produkte selbst wieder in die weitere Forschung und Entwicklung ein.</p> |

Abbildung 27: Auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitende Firmen (F&E, Produktion)

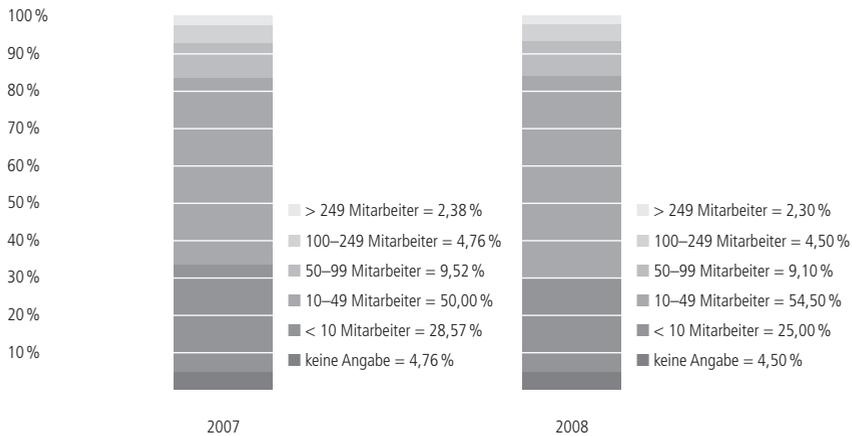


Doppelzählungen der Firmen, die sowohl in F&E als auch in der Produktion tätig sind.

Anzahl der Firmen 2007: N= 42; 2008: N=44.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-12.

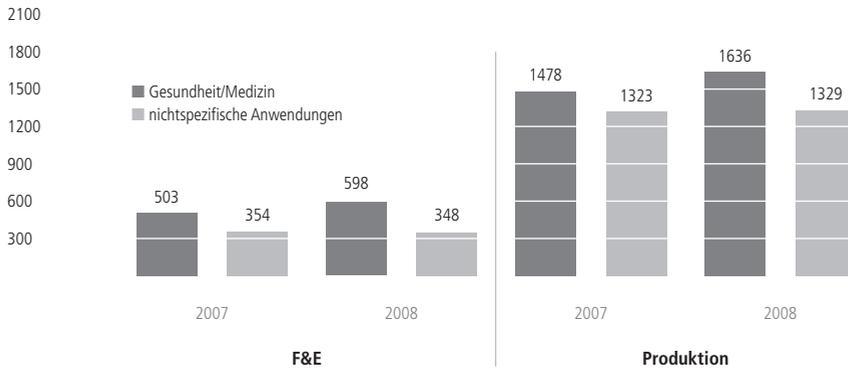
Abbildung 28: Auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitende Firmen (nach Anzahl der Mitarbeiter)



Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-12.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GT-13 |
| Problemfelder | Forschungsstandort Deutschland + Ökonomische Gewinne/Arbeitsplätze |
| Name des Indikators | Anzahl der kommerziell Beschäftigten im Bereich der Genterapie in Deutschland |
| Datenquelle | Erhebungen im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), Informationsplattform biotechnologie.de , Unternehmensdatenbank. Unter: www.biotechnologie.de/bio/generator/Navigation/Deutsch/Unternehmen/unternehmensdatenbank.html Biotechnologie-Firmenumfrage 2007 (für Stichtag 31. 12. 2006): Zugriff: April 2008, Stand: Dezember 2006. Biotechnologie-Firmenumfrage 2008 (für Stichtag 31. 12. 2007): Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2007. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich und eigene Recherche |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Daten wurden nach den Leitlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) erhoben. Berücksichtigt werden Firmen, die nach der OECD-Definition im Bereich der „Subzellulären Organismen“ (Genterapie, Virale Vektoren) tätig sind und deren Tätigkeitsbereich Gesundheit/Medizin (d. h. Entwicklung von Therapeutika und/oder Diagnostika für den human-medizinischen Bereich, Drug Delivery, Gewebe-Ersatz) und nichtspezifische Anwendungen (d. h. auf biotechnologischen Prinzipien basierende Geräte und Reagenzien für die Forschung sowie Dienstleistungen in diesem Bereich („Zulieferindustrie“)) umfassen. Des Weiteren sind nur Mitarbeiter einschlägiger Unternehmen aufgeführt, das heißt Firmen deren Unternehmensziel wesentlich oder ausschließlich in der Biotechnologie liegt. |
| Gliederung der Darstellung | Anwendungsbereiche (Medizin/nichtspezifisch) und Sektor (Produktion/F&E) |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator erlaubt Rückschlüsse darauf, in welchem Maße die wissenschaftlich-technische Entwicklung auf dem Gebiet der Genterapie sich in Aktivitäten im Bereich der Wirtschaft umgesetzt hat. Durch eine Kommerzialisierung der Forschungsergebnisse können ökonomische Gewinne erzielt und Arbeitsplätze gesichert beziehungsweise geschaffen werden. Die Zahl der Arbeitsplätze gilt als ein Schlüsselindikator für die Bewertung einer technischen Innovation als Plattform- beziehungsweise Basistechnologie, wobei diese Aussage erst im Vergleich mit anderen medizinisch-technischen Entwicklungen beurteilt werden kann. Zu berücksichtigen ist ferner, dass aufgrund steigender Mitarbeiterzahlen nicht automatisch auf Produkte geschlossen werden kann, die für jedermann zugänglich sind und eine breite medizinische Anwendung finden. Im frühen Stadium einer technischen Innovation fließen die meisten Produkte selbst wieder in die weitere Forschung und Entwicklung ein. |

Abbildung 29: Kommerziell Beschäftigte im Bereich der Gentherapie in Deutschland



Anzahl der Firmen:

2007: N=42 (ein Unternehmen machte keine Angaben zur Mitarbeiterzahl),

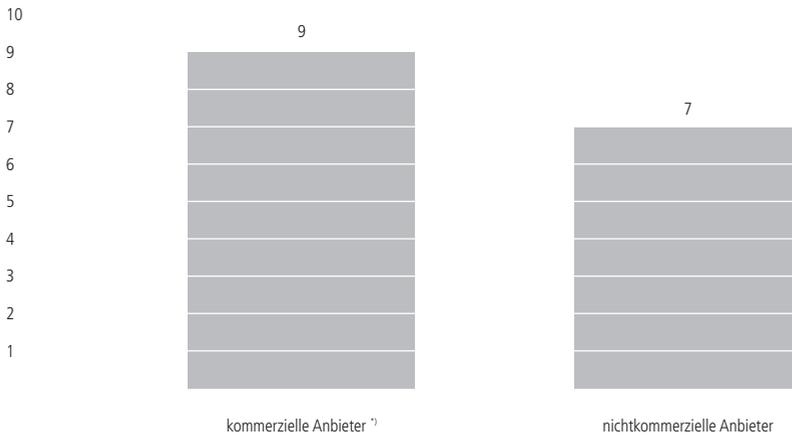
2008: N= 44 (zwei Unternehmen machten keine Angaben zur Mitarbeiterzahl).

Jeweils aktualisierte Daten, Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-13.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GT-14 |
| Problemfeld | Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte |
| Name des Indikators | Anzahl der kommerziellen und nichtkommerziellen Anbieter von Vektoren in der EU |
| Datenquelle | Department of Health, UK: The vector directory. Unter: www.dh.gov.uk/en/Publichealth/Scientificdevelopmentgeneticsandbioethics/Genetics/index.htm?IdcService=GET_FILE&dID=152796&Rendition=Web Zugriff: Januar 2009, Stand: Juli 2007. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Berücksichtigt werden Anbieter, die in der Lage sind, folgende Vektoren zu produzieren: Adenoviren, Lentiviren, Plasmide, Retroviren, Adeno-assoziierte Viren, Herpes simplex Viren, Vaccinia/Pox Viren, Antisense-Oligonukleotide. |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Ein Schlüsselement der Gentherapie sind Vektoren, insbesondere deren massenhafte, sichere, effiziente und leichte Produktion. Die Anzahl der kommerziellen und nichtkommerziellen Anbieter auf dem Gebiet der Vektorproduktion lässt Rückschlüsse auf das wirtschaftliche und wissenschaftliche Potenzial der Vektortechnologie und damit der Gentherapie zu. |

Abbildung 30: Kommerzielle und nichtkommerzielle Anbieter von Vektoren in der EU



Jeweils aktualisierte Daten, Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich. *) davon zwei Anbieter aus Deutschland.
 Quelle: siehe Indikatorenblatt GT-14.

4.3 Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

4.3.1 Somatische Gentherapie

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

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

In Deutschland lässt sich gegenwärtig eine Stagnation bei den klinischen Studien im Bereich der Gentherapie feststellen. Dabei stehen solche Forschungsrichtungen in „Konkurrenz“ zu anderen neuen Therapieansätzen (z. B. Small Molecules, Antikörper). Von essenzieller Bedeutung sind hier auch die Fortschritte in der Zelltherapie, der (stammzell-) biologischen Grundlagenforschung, bei bildgebenden Verfahren oder der Toxikologie. Absehbare Fortschritte bei der Entwicklung und Anwendung induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS) lassen zum Beispiel längerfristig neue Perspektiven im Hinblick auf die Kombination genterapeutischer Ansätze mit dem Tissue Engineering wahrscheinlich werden. Für die klinische Umsetzung von genterapeutischen Ansätzen ist eine breitere Etablierung der technologischen Voraussetzungen (so genannte good manufacturing practice (GMP-) Technologien) im universitären und privatwirtschaftlichen Rahmen unabdingbar.

4.3.2 Enhancement

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

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

4.3.3 Keimbahnintervention

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

4.3.4 Öffentliche und private Förderung

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

5. Themenbereich grüne Gentechnologie: Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft

Inhaltsübersicht

| | | |
|---------|--|-----|
| 5.1 | Einführung | 241 |
| 5.2 | Stand der Technik | 242 |
| 5.2.1 | „Klassische Gentechnik“: Transgene Pflanzen | 242 |
| 5.2.2 | Neue Ansätze in der Pflanzenzüchtung | 245 |
| 5.2.2.1 | Smart Breeding und Genomic Selection | 245 |
| 5.2.2.2 | Cisgene Pflanzen | 250 |
| 5.2.2.3 | Genaustausch durch homologe Rekombination | 253 |
| 5.2.2.4 | Heterologe Expression | 254 |
| 5.2.3 | Charakterisierung | 255 |
| 5.2.3.1 | Genom-Sequenzierung | 255 |
| 5.2.3.2 | Profilierung von Transkripten, Proteinen und Metaboliten | 255 |
| 5.2.3.3 | Systembiologie | 257 |
| 5.2.3.4 | TILLING, QTL, Micro-RNA | 258 |
| 5.3 | Derzeitige Anwendungen der grünen Gentechnologie | 259 |
| 5.3.1 | Nutzung gentechnisch veränderter Sorten in der Landwirtschaft | 261 |
| 5.3.2 | Gentechnisch veränderte Pflanzen als Futter- und Nahrungsmittel | 263 |
| 5.3.2.1 | Kennzeichnungsregeln der EU: Was gilt als „gentechnisch verändert“? | 263 |
| 5.3.2.2 | Kennzeichnungsregeln in Deutschland: Was gilt als „ohne Gentechnik“? | 265 |
| 5.3.2.3 | Marktanteile | 265 |
| 5.3.3 | Koexistenz in der Landwirtschaft | 266 |
| 5.3.3.1 | Schwellenwerte und Mindestabstände | 267 |
| 5.3.3.2 | Gentechnikfreie Regionen/Gentechnikanwendende Regionen | 269 |
| 5.3.4 | Haftung | 269 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 5.4 | Zukünftige Anwendungen der grünen Gentechnologie | 270 |
| 5.4.1 | Pflanzen für die Biomasseproduktion | 270 |
| 5.4.2 | Plant Made Pharmaceuticals (PMP) | 272 |
| 5.4.3 | Chemical Genetics/Small Molecules | 274 |
| 5.5 | Sicherheitsabschätzung | 274 |
| 5.5.1 | Gesundheitliche Effekte | 275 |
| 5.5.1.1 | Abschätzung der Allergenität, Toxizität, sekundären Effekte und Antibiotika-Resistenzen | 275 |
| 5.5.1.2 | Bewertung der derzeitigen Sicherheitsabschätzung | 276 |
| 5.5.1.3 | Aktuelle Fälle in der öffentlichen Diskussion | 277 |
| 5.5.2 | Ökologische Effekte | 280 |
| 5.5.2.1 | Auskreuzung und Nicht-Ziel-Organismen | 280 |
| 5.5.2.2 | Anbaupraxis | 283 |
| 5.5.2.3 | Bewertungskonzepte | 285 |
| 5.5.3 | Ausblick | 286 |
| 5.6 | Problemfelder und Indikatoren im Bereich der grünen Gentechnologie | 286 |
| 5.6.1 | Darstellung der Problemfelder | 286 |
| 5.6.2 | Daten zu ausgewählten Indikatoren | 294 |
| 5.7 | Kernaussagen und Handlungsempfehlungen | 334 |

5. Themenbereich grüne Gentechnologie: Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft

5.1 Einführung

Kulturpflanzen besitzen in der Regel ein Genom von 30.000–60.000 einzelnen Genen, die immer paarweise in Allelen vorliegen, die zu gleichen Teilen vom Vater und der Mutter ererbt werden (MPIZ, 2000). Seitdem die Menschen Ackerbau betreiben, selektieren die Bauern die Samen jener Pflanzen für die nächste Aussaat, die den größten Ertrag zeigen oder andere gewünschte Eigenschaften aufweisen. Seit etwa 100 Jahren wird diese Form der Weiterentwicklung der Nutzpflanzen durch eine gezielte Kreuzung ersetzt, die eine Verbesserung bestimmter Eigenschaften bewirkte. Seit ihren Anfängen wurde diese Pflanzenzüchtung kontinuierlich weiterentwickelt. Aktuelle Formen sind die Hybridzüchtung, bei der reinerbige Zuchtlinien (Inzuchtlinien) gekreuzt werden und bei der der Heterosis-Effekt zu besonders hohen Erträgen führt, sowie die Mutagenesezüchtung, bei der gewünschte Eigenschaften durch zufällige Veränderungen des Genoms zum Beispiel durch den Einsatz von Strahlung erzeugt werden.

In allen diesen Fällen wird das Genom der Nutzpflanzen verändert. Gleichzeitig handelt es sich nicht um Gentechnologie im eigentlichen Sinne, bei der mittels molekularbiologischer Verfahren gezielt in das Genom von Pflanzen eingegriffen wird. Diese spezielle Disziplin ist relativ jung; die erste transgene Pflanze mit fremder DNA ist datiert auf das Jahr 1983. Das seitdem in der Forschung gewonnene Wissen wurde nicht nur für die Entwicklung transgener Pflanzen genutzt, sondern schuf gleichzeitig neue Möglichkeiten bei der Züchtung: Bei der Marker-gestützten Züchtung und beim Smart Breeding wird gezielt nach Genen gesucht, die in durch Züchtung selektierten Pflanzen gewünschte Merkmale steuern.

Hat man Gene von einem Organismus auf einen anderen übertragen, so spricht man von gentechnisch veränderten Organismen (GVO) beziehungsweise gentechnisch veränderten Pflanzen (GvP, gv-Pflanzen). Das Ziel des Gentechnikeinsatzes in der Pflanzenzüchtung besteht – wie in der klassischen Züchtung – darin, bestimmte Eigenschaften in Nutzpflanzen zu verbessern. Neu ist die Möglichkeit, Gene und damit verknüpfte Eigenschaften von außerhalb des Genpools einer Pflanzenfamilie einzubringen und Nutzpflanzen mit bisher nicht vorhandenen Eigenschaften zu entwickeln.¹

5.2 Stand der Technik

5.2.1 „Klassische Gentechnik“: Transgene Pflanzen

Die Modifikation des Kerngenoms (d. h. der DNA des Zellkerns) stellt bei Pflanzen noch immer die am weitesten verwendete Form der gentechnischen Veränderung dar. Zur Übertragung von DNA in das Genom einer Zelle (Transformation) werden hauptsächlich zwei Verfahren eingesetzt: Der DNA-Transfer mittels des Bakteriums *Agrobacterium tumefaciens* sowie die biolistische Transformation.

Agrobacterium-vermittelter Genstransfer

Bei der Übertragung von Fremd-DNA durch das Bodenbakterium *Agrobacterium tumefaciens* wird ein natürlicher Übertragungsweg genutzt, bei der das Bakterium einen Teil eines außerhalb seines Hauptchromosoms gelegenen, ringförmigen DNA-Moleküls (des Ti-Plasmids) in die Pflanzenzelle einschleust und die darin enthaltene Transfer-DNA (T-DNA) in das Pflanzengenom integriert. Die T-DNA besitzt hierfür an ihren Enden bestimmte genetische Signale (Bordersequenzen), ohne die ein Transfer nicht effizient möglich ist. Die zwischen diesen Bordersequenzen liegende DNA kann jedoch entfernt und mittels molekularbiologischer Verfahren durch andere DNA ersetzt werden (Kempken/Kempken, 2006). Eingesetzt wird diese Transformationsmethode insbesondere bei zweikeimblättrigen Pflanzen (Dikotyledonen), die auch natürlicherweise von *Agrobacterium tumefaciens* befallen werden (z. B. Kartoffeln, Tomaten, Tabak). Aber auch beim Gentransfer in einkeimblättrige Nutzpflanzen wie zum Beispiel Reis spielt das Verfahren eine wichtige Rolle.

In jüngsten Forschungsarbeiten wurde berichtet, dass beim Transfer der T-DNA auch DNA-Abschnitte aus den *Agrobacterium*-Chromosomen in das Pflanzengenom eingeschleust werden können (Ülker et al., 2008). Dieser im Labor nachgewiesene Transfer kommt zwar sehr wahrscheinlich auch in der Natur vor, allerdings wird der Einfluss auf die transgene Pflanze als äußerst gering eingeschätzt.²

Eine neue Technologie namens „Magnification“ wurde in Halle entwickelt (Gleba et al., 2005; Marillonnet et al., 2005). Hierbei werden von RNA-Viren abgeleitete DNA-Vektoren über

1 Die Indikatoren GG-06 bis GG-11 geben Informationen zur Forschung in Deutschland.

2 www.biosicherheit.de/de/gentransfer/663.doku.html [30.06. 2009].

das Agrobacterium in pflanzliche Zellen eingebracht. Dies führt ohne gentechnische Modifikation der Pflanze zu einer sehr guten Akkumulation fremder Proteine.

Biolistische Transformation

Sollen Pflanzen transformiert werden, die von *Agrobacterium tumefaciens* in der Natur nicht befallen werden, gelangt die Agrobakterien-Transformation an ihre Grenzen. Bei diesen Pflanzen kommt die so genannte biolistische Transformation zum Einsatz („biological ballistic method“). Hierbei wird die DNA auf kleine Gold- oder Wolframpartikel aufgetragen und unter Verwendung einer so genannten Partikelkanone (Genkanone, „particle gun“) mit hohem Druck auf Gewebe- oder Zellkulturen geschossen. Dabei gelangen die DNA in das Innere der Pflanzelle. Bei der biolistischen Transformation kann es vorkommen, dass mehrere Kopien der DNA an unterschiedlichen Stellen in das Genom eingebaut werden (dies wird jedoch auch bei der Agrobakterien-vermittelten Transformation beobachtet). In anderen Fällen ist die eingeschossene DNA nicht stabil in die Erbinformation des Zellkerns integriert und es kommt lediglich zu einer transienten Genexpression. Bei der Integration großer Plasmide können zudem Fragmente entstehen, die an verschiedenen Stellen ins Pflanzengenom inserieren.

Beide Methoden sind seit langem Standard bei der Herstellung transgener Pflanzen. Ferner können mit Hilfe modifizierter wirtsspezifischer Pflanzenviren, durch Injektion, unter Zuhilfenahme chemischer und elektrischer Reize oder mittels Liposomen DNA-Abschnitte direkt in pflanzliche Embryonen, Gewebe oder zellwandlose Einzelzellen übertragen werden (Brandt, 2004). Diese Verfahren werden jedoch aufgrund geringerer Erfolgsquoten oder eines größeren experimentellen Aufwands seltener angewendet.

Unverändert schwierig ist eine multiple, das heißt viele Gene umfassende, gentechnische Modifikation von Pflanzen. Diese ist erforderlich, um komplexere oder mehrere unterschiedliche Eigenschaftsveränderungen herbeizuführen. Mehrere Gene können hierzu entweder gleichzeitig oder nacheinander in das Genom einer Pflanze integriert werden, indem eine bereits transgene Pflanze erneut transformiert wird. Alternativ können unterschiedliche transgene Pflanzen miteinander gekreuzt werden.

Als weitere Möglichkeit bietet sich die Veränderung von Regulatorgenen (z. B. Transkriptionsfaktoren) an, die mehrere andere Gene steuern. Aufgrund der „Breitenwirkung“ solcher

Regulatoren können dabei auch unerwünschte Effekte bei der Aktivität von Genen auftreten. Dies wiederum lässt sich durch gezielt konstruierte Regulatoren vermeiden, die nur auf dafür vorgesehene Zielgene wirken.

Bei beiden oben genannten Transformationsmethoden wird die übertragene DNA an zufälligen, das heißt a priori nicht definierten Stellen, in das Pflanzengenom integriert. Kritische Stimmen sehen hierin eine besondere Gefahr dieser Techniken, da hierbei in besonderem Maße in die hoch komplexe Genregulation der Zelle eingegriffen wird.³ Tatsächlich liegen genetische Regulations-elemente teilweise weit entfernt von den Genabschnitten, die sie regulieren, und die Unterbrechung dieses Zusammenspiels kann möglicherweise zu ungewollten und unvorgesehenen Effekten führen. Kritiker der grünen Gentechnik bewerten die Eingriffsintensität der beschriebenen Transfermethoden höher als bei der klassischen Züchtung und leiten hieraus ein prinzipiell höheres Risiko nicht intendierter Effekte ab. Zumindest bei der seit Jahrzehnten etablierten Mutationszüchtung ist davon auszugehen, dass ähnlich intensiv in die genetischen Regulationsmechanismen eingegriffen wird, wie bei den beschriebenen Gentransfertechniken.

Bei beiden Transformationsverfahren werden neben den eigentlichen Zielgenen, die das gewünschte Merkmal codieren und dessen Aktivität steuern, in der Regel auch Markergene als weitere DNA-Abschnitte übertragen. Markergene dienen der effizienten Identifizierung von Pflanzen, bei denen die Transformation erfolgreich gelungen ist; nur transformierte Zellen werden zu neuen Pflanzen herangezogen. Als Markergene wurden anfänglich meistens solche für Resistenz gegen bestimmte Antibiotika verwendet. Über mögliche gesundheitliche Auswirkungen dieser Antibiotikaresistenzgene wird in Wissenschaft und Gesellschaft kontrovers diskutiert (siehe Kapitel 5.1.1). Trotz positiver Sicherheitsbewertung durch die Behörden wird in den letzten Jahren verstärkt auf andere Markergene zurückgegriffen. Hierbei handelt es sich unter anderem um Herbizidtoleranzen oder um sichtbare („screenable“) Marker; eine umfassende Übersicht zu selektierbaren Markergenen findet sich bei Miki und McHugh (2004). Wie von den Autoren berichtet, wurde in der überwiegenden Mehrzahl (60%) der gentechnischen Experimente an Pflanzen das Antibiotikum Kanamycin für die Selektion transgener Pflanzen

3 www.bfn.de/0301_transformation.html [30.06.2009].

eingesetzt. Weniger häufig wurde Hygromycin-Resistenz als Marker verwendet (20 %), in etwa 10 % der Fälle diente das Herbizid Phosphinothricin der Selektion.

5.2.2 Neue Ansätze in der Pflanzenzüchtung

Wie bereits in den früheren Berichten der Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht (Hucho et al., 2005; Müller-Röber et al., 2007) dargestellt, spielt der Einsatz gentechnischer Verfahren sowie molekularer Marker heute eine zentrale Rolle in der modernen Pflanzenzüchtung. Molekularbiologische und genomorientierte Technologien erfahren eine ständige Weiterentwicklung. Neben der bisher beschrittenen „klassischen“ Gentechnologie rückt zunehmend die so genannte Präzisionszüchtung in den Blickpunkt. Daneben haben cisgene Pflanzen ein wachsendes, insgesamt aber noch geringes Interesse gefunden.

Beim Smart Breeding (Präzisionszüchtung) wird auf den gentechnischen Einbau artfremder Gene in das Genom der Kulturpflanze verzichtet. Wie bei der klassischen Züchtung werden stattdessen neue Sorten durch Kreuzungen untereinander und mit Wildpflanzen gewonnen, das heißt nur natürlicherweise in (Wild-)Populationen vorkommende Genvarianten werden eingekreuzt. Allerdings erfolgt die Auswahl nicht länger aufgrund von sicht- oder messbaren äußerlichen Eigenschaften eines Organismus (phänotypische Merkmale) sondern mit Hilfe von molekularen Markern, die gewissermaßen das spätere Erscheinungsbild der Pflanze bereits in einer frühen Entwicklungsstufe auf der Genomebene anzeigen.

Cisgene Pflanzen werden zwar mittels Gentransferverfahren hergestellt, jedoch werden dabei lediglich arteigene DNA-Abschnitte neu arrangiert und in das Genom der Kulturpflanze eingebaut. Eine Überschreitung von Artgrenzen findet somit nicht statt beziehungsweise wird auf das aus der klassischen Züchtung und der Präzisionszüchtung bekannte Spektrum naher Artverwandter beschränkt.

5.2.2.1 Smart Breeding und Genomic Selection

Die Idee des Smart Breeding (Präzisionszüchtung) ist nicht neu. Bereits vor über zehn Jahren wurde der Begriff „SMART – Selection with Markers and Advanced Reproductive Technologies“ in der Tierzucht verwendet. Das Smart Breeding bietet folgende Neuerung: Mit Hilfe der molekularbiologischen Techniken ist man in der Lage, die Funktion einzelner Gene und Genvarianten experimentell zu testen. Jedes der 30.000–60.000 im Genom einer Pflanze

vorkommenden Gene existiert in unterschiedlichen Varianten (Allelen). Diese Genvarianten können potenziell sehr unterschiedliche Auswirkungen auf die Pflanze haben und beispielsweise zu einem deutlich verändertem Erscheinungsbild (Phänotyp) führen. Wenn beispielsweise bekannt ist, dass ein Gen X in der Variante a eine gewünschte Eigenschaft vermittelt (z. B. eine hohe Trockentoleranz), hingegen die Variante b des gleichen Gens eine weniger erwünschte Eigenschaft vermittelt (niedrige Trockentoleranz), kann man dieses Wissen in Züchtungsprogramme einfließen lassen. Der Unterschied der beiden Genvarianten a und b des Gens X kann in einer einzigen Nukleotidposition bestehen, wobei selbst diese minimale Veränderung durch eine DNA-Sequenzierung sehr schnell identifiziert werden kann.

Werden unterschiedliche Varietäten gekreuzt, beispielsweise eine Kulturpflanze und eine verwandte Wildart, können die Nachkommen schon sehr früh auf die Anwesenheit der Genvariante a oder b untersucht werden (Abbildung 1). Dazu wird die DNA der Nachkommen-Pflanzen zum Beispiel aus Blättern isoliert. Das zu untersuchende Gen X (oder Teile davon) werden anschließend mittels einer Polymerasekettenreaktion (PCR) vervielfältigt und die Sequenz des Genabschnittes wird ermittelt. Der Züchter kultiviert im nächsten Schritt nur jene Nachkommen weiter, die die Genvariante mit der gewünschten Eigenschaft enthalten. Die Überprüfung, inwieweit die gewünschte Eigenschaft tatsächlich vorliegt, beispielsweise inwieweit die Trockentoleranz tatsächlich ausreichend besteht, kann auf die so ausgewählten Pflanzen beschränkt werden.

Der Ansatz des Smart Breeding profitiert in hohem Maße von der Genom-, Proteom- und Metabolomforschung (siehe Kapitel 5.2.3). Ohne das in den letzten 20 Jahren mittels gentechnischer Verfahren gewonnene Wissen über einzelne Gene und ihre Bedeutung für den Phänotyp wäre die Etablierung des Smart Breeding nicht denkbar gewesen

Auch das Verfahren der so genannten genomischen Selektion (Genomic Selection) wäre ohne die rasanten Entwicklungen in der Genomforschung und den assoziierten Technologien, zum Beispiel den sich stetig verbessernden Verfahren der DNA-Sequenzierung, nicht möglich gewesen. Die genomische Selektion stellt eine Variante der Marker-gestützten Selektion dar, bei der simultan sehr viele, das gesamte Genom abdeckende Marker analysiert werden, um den züchterischen Wert eines Nutztieres oder einer Nutzpflanze abzuschätzen. Als Marker dienen SNP (Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismen), die sich im Labor vergleichsweise kostengünstig, zum Beispiel durch Gen-Chips, erfassen lassen.

Bewertung des Smart Breedings im Vergleich zu anderen Verfahren

Die Genomforschung hat in Kombination mit der „klassischen“ Züchtung gezeigt, wie vielfältig und variabel natürliche und gezüchtete Genome in Kulturpflanzen sind. Diese Variabilität übersteigt bei weitem das, was bisher mittels gentechnischer Verfahren erreicht wurde.

Als Weiterentwicklung gegenüber der Marker-gestützten Züchtung besteht der Vorteil des Smart Breeding darin, dass man direkt das Gen betrachtet, das von Interesse ist. Bei der Marker-gestützten Züchtung nutzt man dagegen in der Regel DNA-Abschnitte, die sich zwar auf dem Chromosom in der Nähe des eigentlichen Gens befinden, aber nicht unbedingt das Gen repräsentieren, das die gewünschte Eigenschaft vermittelt; dieses ist möglicherweise gar nicht bekannt. Dabei wird die genetische Kopplung ausgenutzt, wonach der Marker und das Gen in der gewünschten Variante zumeist gemeinsam vererbt werden, sofern sie auf dem Chromosom nah genug beieinander liegen.

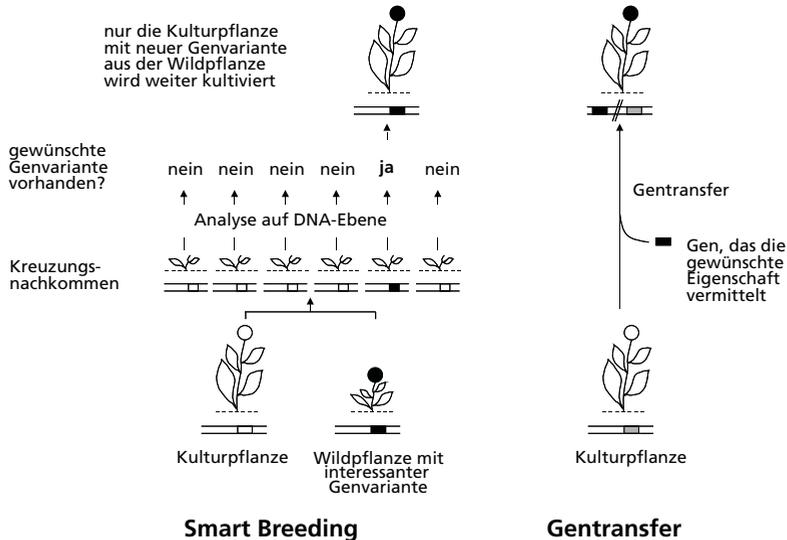
Bei der „klassischen“ Herstellung von transgenen Pflanzen wird ein Gen artfremden Ursprungs nicht durch Kreuzung sondern durch Gentransfer (siehe Kapitel 5.2.1) in die Pflanze eingebracht. Abbildung 1 vergleicht schematisch die beiden Prozesse.

Das Smart Breeding greift auf die natürlicherweise vorhandene Variabilität von Genvarianten zurück, die in Wildpopulationen oder anderen bereits gezüchteten Varietäten vorliegt. Aus diesem Grund ist der Erhalt eines großen Biodiversitätsspektrums von großer Bedeutung. Zwar können heute mittels zahlreicher Gensynthese- und Mutageneseverfahren beliebige Genvarianten synthetisch hergestellt werden. Allerdings ist es bislang unmöglich, solche synthetischen Genvarianten in großer Zahl *in vivo* zu testen. Genau dies ist jedoch notwendig, um die Funktion von Genen in ihren unterschiedlichen Varianten im physiologischen Zusammenhang zu untersuchen.

Das Verfahren des Smart Breedings kann nur dann eingesetzt werden, wenn gewünschte Genvarianten in kreuzbaren Arten enthalten sind. Dies ist jedoch nicht bei allen Zielsetzungen der Fall, zum Beispiel nicht bei der biotechnologischen Produktion von pflanzenfremden Proteinen. Hierzu zählen beispielsweise Antikörper, pharmazeutisch relevante Proteine oder bestimmte, zum Beispiel nur in Mikroorganismen vorkommende technische Enzyme.

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich daraus, dass nicht allein die An- oder Abwesenheit eines Gens oder einer bestimmten Genvariante für das Erscheinungsbild und die Eigenschaften

Abbildung 1: Veränderung pflanzlicher Genome durch Smart Breeding und Gentransfer



Beim Smart Breeding werden Kulturpflanzen (z.B. Elternlinien) zunächst mit Pflanzen aus Wildpopulationen gekreuzt. Dabei werden auch Kreuzungen vorgenommen, die natürlicherweise nicht auftreten (z.B. aufgrund großer räumlicher Distanzen oder zeitlich nicht kompatiblen Blühverhaltens). Ziel ist dabei, Gene, die eine für den Züchter interessante Eigenschaft (Fruchtfarbe, Zuckergehalt, Pathogenresistenz, Trockentoleranz, etc.) vermitteln, in die Kulturpflanze einzukreuzen. In den Kreuzungsnachkommen liegen – den Mendel'schen Regeln folgend – Gene und ihre Varianten in neuen Kombinationen vor. Das Vorhandensein der aus der Wildpflanze eingekreuzten Genvariante wird mittels diagnostischer Verfahren in den Nachkommen nachgewiesen. Dieser Nachweis kann erfolgen, bevor das eigentliche Merkmal (Fruchtfarbe etc.) phänotypisch sichtbar ist. Nur solche Pflanzen, die die gewünschte Genvariante enthalten, werden weiter kultiviert und für nachfolgende Untersuchungen oder Kreuzungen eingesetzt. Beim Gentransfer hingegen wird das Gen, das eine gewünschte Eigenschaft vermittelt, nicht auf dem Kreuzungswege, sondern direkt durch geeignete Gentransfermethoden in das Genom der Pflanze eingebracht.

der Pflanze entscheidend ist. Ebenfalls sehr großen Einfluss besitzt das Aktivitätsmuster von Genen – also deren räumlich, zeitlich und in Reaktion auf Umwelteinflüsse gesteuerte Aktivierung und Inaktivierung im pflanzlichen Entwicklungsprozess. Solche Aktivierungsmuster sind auch für die Züchtung von Bedeutung, zum Beispiel wenn ein bestimmtes inhaltsstoffbestimmendes Gen nicht nur in Blättern, sondern auch in den geernteten Früchten aktiv sein soll. Zu diesem Zweck muss auch nach regulatorischen DNA-Abschnitten gefahndet werden, die das Gen in Früchten aktivieren. Möglicherweise existieren aber kreuzbare Pflanzen mit einem derartigen Aktivitätsmuster selbst in einer Wildpopulation nicht.

Eine interessante, technologisch bisher jedoch nicht verfügbare Erweiterung wäre es, Zufallmutationen auf definierte Bereiche eines Genoms, etwa eines ausgewählten „Gene of Interest“ einzuschränken. Mit einer solchen Technologie ließen sich unter anderem die Eigenschaften eines Enzyms in der Pflanze modifizieren, oder die Bildung eines Proteins könnte vollständig blockiert werden. Das TILLING-Verfahren (siehe Kapitel 5.2.3.4) liefert dafür zwar erste Ansätze, jedoch ist auch mit dieser Technik eine Eingrenzung der Mutationen auf a priori definierte Genomabschnitte nicht möglich.

Alternativ kommt prinzipiell die so genannte Chimeraplasten-Technologie in Betracht. Dabei werden Veränderungen der Erbinformation dadurch erreicht, dass kurze, einzelsträngige, meist aus DNA und RNA bestehende Nukleinsäure-Chimären in die Zellen eingeschleust werden. Die eingebrachten Nukleinsäuren unterscheiden sich dabei an einer Nukleotidposition von der DNA des Zielgens. Der Austausch der Nukleinsäure im Genom erfolgt, so die Hypothese, durch die Anlagerung der Einzelstrang-Nukleinsäure an die Ziel-DNA und die Wirkung zelleigener Enzyme. Nach anfänglich großer Euphorie ist diese mittlerweile weitestgehend verfliegen, da die Technologie bislang nur eine geringe Effizienz und nicht überzeugende beziehungsweise wenig reproduzierbare Ergebnisse aufweist. Inwieweit eine Optimierung der Chimeraplasten-Technologie in naher Zukunft gelingen wird, bleibt abzuwarten. Im kommerziellen Umfeld wird das Verfahren unter anderem unter dem Namen „Rapid Trait Development System“ (RTDS) entwickelt.⁴

Obwohl das Smart Breeding nur Gene kreuzbarer Arten nutzt, sind mögliche negative Wirkungen keineswegs ausgeschlossen. Wie beim Marker-gestützten Verfahren werden die Gene in neuen, nicht durch die bisherige Evolution entstandenen Kombinationen zusammengeführt. Hierbei kann man nicht vorhersagen, wie sich eine neue Genkombination auswirkt. Bereits die einfache Kombination zweier Gene oder Genvarianten, die zuvor in getrennten Pflanzen (z. B. Kulturpflanze und Wildpflanze derselben Art) vorhandenen waren, kann in der neuen Pflanze zu toxischen oder gesundheitsfördernden Substanzen führen, die in den Ausgangspflanzen nicht vorhanden waren. Mehr noch: Um interessante Gene in Kulturpflanzen einzuführen, wird dabei auch auf solche Pflanzen als Kreuzungspartner

4 <http://cibus.com> [10.06.2009].

zurückgegriffen, die unter natürlichen Bedingungen nur sehr schwer oder im Extremfall gar nicht kreuzen – zum Beispiel aufgrund biologischer oder geographischer Barrieren. Diese Kreuzungspartner wurden hinsichtlich ihrer ernährungsphysiologischen Eigenschaften häufig noch nicht untersucht. Entsprechend kann bei ihrer Verwendung die Bildung unerwünschter Inhaltsstoffe nicht ausgeschlossen werden.

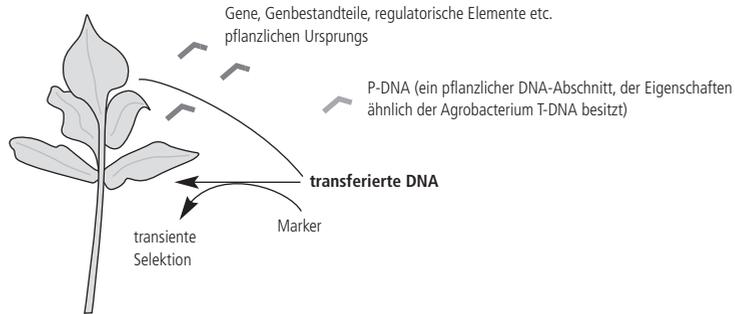
Da auf das Einführen von artfremden Genen mittels Gentransfertechniken verzichtet wird, erfährt das Smart Breeding auch von Kritikern der „klassischen“ grünen Gentechnik Zustimmung (Boing, 2008). Es bleibt zu verfolgen, wie die breitere Öffentlichkeit die mittels genomischer Verfahren beschleunigte Pflanzenzucht bewertet.

5.2.2.2 Cisgene Pflanzen

Der „klassische“ Gentransfer artfremder DNA zur Herstellung transgener Pflanzen wurde in jüngster Zeit durch einen cisgenen Gentransfer ergänzt (Rommens, 2004; Donner, 2007). Hierbei werden einzelne, aus einer Pflanze entnommene Abschnitte des Genoms zunächst außerhalb der Pflanze neu kombiniert. Später wird diese neukombinierte DNA wieder in das Genom der Pflanze zurück übertragen (Abbildung 2). Der Zweck hiervon ist die Generierung neuer Funktionen in der Pflanze. Beispielsweise kann ein Enzym, das zuvor lediglich in Blättern gebildet wurde, auch in der Wurzel produziert werden. Die genetischen Elemente, aus denen das neukombinierte Gen gebildet wurde, üben dabei weiterhin auch ihre originäre Funktion innerhalb der Pflanze aus (bspw. wird das Enzym auch weiterhin im Blatt gebildet).

Ein wichtiger Schritt auf dem Wege zu cisgenen Pflanzen war die Entdeckung von pflanzlichen DNA-Bereichen, die die Funktion der sogenannten T-DNA-Bordersequenzen der Ti-Plasmide der Agrobakterien übernehmen können. Die Bordersequenzen definieren die Grenzbereiche der vom Ti-Plasmid in das Pflanzengenom übertragenen Abschnitte. Pflanzliche Sequenzen, die große Sequenzähnlichkeit zu den T-DNA-Bordersequenzen aufweisen, wurden beispielsweise in Kartoffeln gefunden. Wegen ihrer Ähnlichkeit zu bakteriellen DNA-Sequenzen werden die pflanzlichen Sequenzen als P-DNAs (plant-derived T-DNAs) bezeichnet (Rommens et al., 2005). Die Herstellung cisgener Kartoffelpflanzen wurde 2004 beschrieben (Rommens et al., 2004). Da cisgene Pflanzen lediglich arteigene DNA-Abschnitte (beziehungsweise DNA-Abschnitte nah verwandter, auch auf klassischem Wege kreuzbarer Pflanzen) enthalten, wird auch von „all-native DNA Transformation“ gesprochen.

Abbildung 2: Cisgene Pflanzen: Native DNA-Transformation



Zur Herstellung von Pflanzen werden arteigene Gensegmente in neuer Weise miteinander kombiniert und mittels Gentransfer in die Ausgangsart transferiert. Zur Selektion cisgener Pflanzen werden Marker eingesetzt, die nach ihrer Verwendung aus dem Genom der neuen Pflanze entfernt werden. Abbildung verändert nach: www.isb.vt.edu/articles/dec0405.htm [30.06. 2009].

Bewertung cisgener Pflanzen im Vergleich zu anderen Verfahren

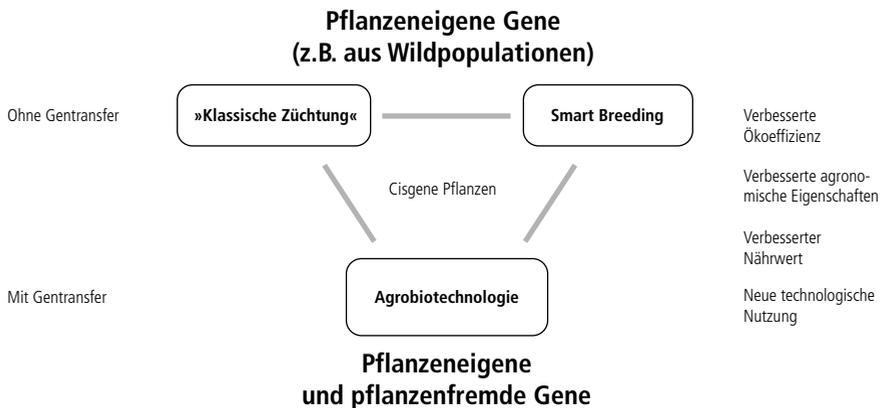
Obwohl bei der Herstellung cisgener Pflanzen gentechnische Verfahren eingesetzt werden, enthalten diese Pflanzen keine artfremde DNA. Insofern kann hinterfragt werden, ob cisgene Pflanzen im Zuge eines kommerziellen Zulassungsverfahrens oder im Rahmen von Freisetzungsexperimenten wie transgene Pflanzen zu behandeln sind; alternativ wäre eine Behandlung der neuen Sorten analog der klassischen Züchtung oder des Smart Breeding möglich. Bisher existieren hierzu keine rechtlich bindenden Stellungnahmen seitens der EU. Weltweit differenzieren die bisherigen Regelwerke nicht zwischen transgenen und cisgenen Pflanzen. Ein entscheidender Grund dafür ist, dass die Cisgentechnologie bisher lediglich in einigen wenigen Fällen überhaupt für die genetische Modifikation von Pflanzen verwendet wurde. Entsprechend sind bisher kaum cisgene Pflanzen für eine experimentelle Freisetzung vorgesehen gewesen.

Schouten et al. (2006a; 2006b) vertreten die Ansicht, dass sich transgene Pflanzen fundamental von cisgenen Pflanzen unterscheiden: Da cisgene Pflanzen keine neuen, zusätzlichen Eigenschaften besitzen, sei eine Veränderung der Fitness, die das Überleben in der Natur verbessert (siehe Kapitel 5.5.2), bei cisgenen Pflanzen nicht wahrscheinlicher als bei der traditionellen Züchtung oder auf natürlichem Wege. Dies beträfe auch andere Umweltrisiken, wie etwa Effekte auf Nicht-Ziel-Organismen oder das Bodenökosystem, oder die Nutzung als Futter- und Nahrungsmittel. Die Autoren folgern, dass das Verbringen einer cisgenen Pflanze in das Ökosystem ebenso sicher sei, wie

das Verbringen einer traditionell gezüchteten Pflanze. In einem wesentlichen Punkt sind cisgene und transgene Pflanzen hingegen wieder gleich: Die bei der Transformation zur Anwendung kommenden Prozesse können zu Mutationen und Umstellungen im Genom führen. Kritiker der Gentechnik (Ammann, 2007) betonen daher, dass wie bei transgenen Pflanzen unerwartete Effekte ausgelöst werden könnten (Positionseffekte). Hingegen weisen Jacobsen und Schouten (2007) diesbezüglich darauf hin, dass auch im Falle einer induzierten Translokation die Reintegration der translozierten DNA in das Genom zufällig erfolgt, also nicht gesteuert werden kann (siehe Kapitel 5.5.1).

Die Tatsache, dass zunehmend die Genomsequenzen Höherer Pflanzen verfügbar werden, lässt es möglich erscheinen, dass cisgene Pflanze in Zukunft an Bedeutung gewinnen und gemeinsam mit dem Smart Breeding und den Transgentechnologien in der modernen Pflanzenzucht eingesetzt werden (Abbildung 3).

Abbildung 3: Zusammenspiel von klassischer Züchtung, Smart Breeding, Agrobiotechnologie



Smart Breeding als fortgeschrittene Technik der Marker-gestützten Züchtung und cisgene Pflanzen ergänzen das Spektrum molekulargenetischer Verfahren in der modernen Pflanzenzucht.

Transformation von Plastiden/Mitochondrien

Die mittels gentechnischer Verfahren vorgenommene Veränderung des Genoms von Plastiden (das heißt des in Chloroplasten und anderen Plastiden vorliegenden Genoms) ist von

erheblichem Interesse. Auf die Vorteile der Transplastomtechnologie wurde bereits im Gentechnologiebericht 2005 verwiesen. Eine effiziente Plastidentransformation ist bisher lediglich im Falle von Tabak möglich. In den meisten Fällen erfolgte die Integration von Fremd-DNA in die Genome von Chloroplasten. Der Einbau in die DNA von nichtgrünen Plastiden (z. B. Leucoplasten, Amyloplasten, Etioplasten oder Chromoplasten) wurde zwar bereits erfolgreich bewerkstelligt (Lu et al., 2006), stellt aber technisch noch immer eine Herausforderung dar. Von besonderem Interesse ist auch die Weiterentwicklung dieser Technologie für Anwendungen an einkeimblättrigen (monokotylen) Pflanzen, zu denen wichtige Getreidearten wie Reis, Weizen und Gerste gehören. Dies ist jedoch bisher nicht standardmäßig möglich.

Die über Plastidentransformation eingeführten neuen pflanzlichen Eigenschaften betreffen sowohl agronomische Eigenschaften wie Insekten- und Herbizidresistenzen oder Trocken- und Salztoleranz sowie die Produktion von pharmakologischen Proteinen oder technischen Enzymen. Eine Zusammenstellung von Patenten zur Chloroplastentransformation findet sich im Internet im Portal der International Academy of Life Sciences (IALS)⁵ sowie auf der Molecular Farming Webseite.⁶ Eine speziell für Plastiden-Genome etablierte Datenbank ist im Internet verfügbar.⁷ Derzeit sind die Plastidengenome von mehr als 100 Organismen bekannt.

Im Gegensatz zur Veränderung des Kerngenoms wird eine gentechnische Modifikation des Plastidengenoms weltweit zwar erst in einer vergleichsweise kleinen Anzahl an Labors durchgeführt, gerade jedoch in Deutschland ist diesbezüglich gute Expertise vorhanden.

Ebenfalls existieren weiterhin keine Routineverfahren für die gentechnische Modifikation von Mitochondriengenomen Höherer Pflanzen, jedoch wird in einigen Arbeitsgruppen international daran gearbeitet.

5.2.2.3 Genaustausch durch homologe Rekombination

Weiterhin von sehr großem Interesse ist der Prozess der homologen Rekombination zum gezielten Austausch pflanzlicher Gene. Durch einen gezielten Genaustausch wäre es möglich,

5 www.plantpharma.org/ials/index.php?id=181 [30.06. 2009].

6 www.molecularfarming.com/molecular-farming-patents-chloroplast-transformation.html [30.06. 2009].

7 <http://chloroplast.cbio.psu.edu> [30.06. 2009].

die Funktion eines zuvor modifizierten Gens am ursprünglichen Genort zu studieren, also dort, wo auch das ursprüngliche, nicht veränderte Gen lokalisiert ist.

Solche Rekombinationen sind eine natürliche Ursache der genetischen Variabilität von Organismen und treten besonders bei Bakterien häufig auf. Sie ereignen sich jedoch selten bei Höheren Pflanzen und sind hier als Instrument der Gentechnik auch weiterhin nicht routinemäßig einsetzbar. Im Gegensatz hierzu ist eine homologe Rekombination beim Moos *Physcomitrella patens* ohne größere Probleme möglich und wird seit vielen Jahren standardmäßig in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* eingesetzt. Ferner wird daran geforscht, bakterielle Rekombinationssysteme auf Pflanzen zu übertragen, um Markergene zu entfernen (siehe Kapitel 5.5.1.1).⁸

5.2.2.4 Heterologe Expression

Die heterologe Expression von Proteinen in transgenen Pflanzen und Pflanzenzellen (Zellkulturen) spielt eine zentrale Rolle in der Grundlagenforschung; mit ihrer Hilfe ist beispielsweise die Produktion von pharmakologisch relevanten Proteinen möglich. Mehrere Übersichtsartikel diskutieren Vor- und Nachteile pflanzlicher Expressionssysteme (Ma et al., 2003; Peterson/Arntzen, 2004; Fischer et al., 2004; Schillberg et al., 2005; Hooper, 2009; Tiwari et al., 2009). Hierbei sind der Grad und die Art der Glykosylierung sowie andere posttranslationale Modifizierungen der Proteine von entscheidender Bedeutung. Hierzu werden aktuell wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt (Gomord/Faye, 2004; Joshi/Lopez, 2005; Gomord et al., 2005; Ko et al., 2008; Vézina et al., 2009).

Zwei Beispiele aus Deutschland betreffen Gerste und das Moos *Physcomitrella patens*. Gerste wurde vom Biotechnologie-Unternehmen Maltagen (Andernach) für eine heterologe Proteinexpression verwendet, unter anderem wurden in den Gerstenkörnern humanes Serumalbumin (3g/kg Samen), Lactoferrin (2g/kg), antimikrobielle Peptide (0,3g/kg) und das ursprünglich aus dem Süßholzbaum (*Thaumatococcus daniellii*) stammende, als Süßstoff verwendete Protein Thaumatin (3g/kg) produziert.⁹ Bei der Nutzung des Mooses *Physcomitrella patens* nimmt das Freiburger Unternehmen Greenovation Biotech GmbH eine führende Position ein.¹⁰ Weltweit wird die Entwicklung von molekularen Werkzeugen für die Proteinexpression in

8 www.biosicherheit.de/de/gentransfer/eliminierung/37.doku.html [30.06.2009].

Physcomitrella vorangetrieben (Saidi et al., 2005; Schaaf et al., 2005; Weise et al., 2006; Decker/Reski, 2008; Liénard/Nogué, 2009).

5.2.3 Charakterisierung

5.2.3.1 Genom-Sequenzierung

Gegenwärtig sind die Genome von mindestens acht Höheren Pflanzen komplett sequenziert, inklusive *Arabidopsis thaliana*, *Arabidopsis lyrata*, Mais, Mohrenhirse, Papaya, Pappel, Reis, und Wein)⁹; die Genomsequenzen weiterer Pflanzenarten werden in Kürze zur Verfügung stehen. Neben der vollständigen Sequenzierung ganzer Pflanzengenome spielt die Sequenzierung von EST-Klonen weiterhin eine wichtige Rolle. ESTs (Expressed Sequence Tags) repräsentieren cDNA-Abschnitte, deren Nukleotidabfolge bestimmt wird, ohne dass Korrekturlesungen erfolgt sind. Die erhaltenen Sequenzen werden in Datenbanken (z. B. GenBank¹⁰) hinterlegt. Obwohl Fehler in der hinterlegten Sequenz bewusst in Kauf genommen werden, liefern ESTs sehr wichtige Informationen über exprimierte Gene, da sie von der Boten-RNA (mRNA) abgeleitet wurden. Die ESTs dienen der schnellen Identifizierung von Genen aus Pflanzen mit sehr großen Genomen, die bislang aufgrund technischer und finanzieller Limitationen nicht vollständig sequenziert werden konnten. Durch den Vergleich von EST (bzw. cDNA-) Sequenzen mit Genomsequenzen können außerdem Introns in Genen sowie Spleißvarianten identifiziert werden.

5.2.3.2 Profilierung von Transkripten, Proteinen und Metaboliten

Die Erstellung von Transkriptprofilen (RNA-Profilen/Expressionsprofile) gehört zu den zentralen Technologien der Pflanzengenomforschung. Für mehrere Pflanzenarten werden heute Oligonukleotid-basierte Micorarrays kommerziell angeboten. Über das Internet sind mehrere Datenbanken und Software-Tools zugänglich, die die Analyse von Expressionsprofilen erlauben und beispielsweise die Identifizierung von neuen cis-regulatorischen Elementen in den Promotoren ähnlich exprimierter Gene ermöglichen.^{13 14}

9 www.maltagen.de [30.06.2009].

10 www.greenovation.com [30.06.2009].

11 www.jgi.doe.gov/sequencing/seqplans.html [30.06.2009].

12 Aktuelle Übersicht über die derzeit verfügbaren EST-Sequenzen. Unter: www.ncbi.nlm.nih.gov/dbEST/dbEST_summary.html [30.06.2009].

13 „Genevestigator“ der ETH Zürich. Unter: <https://www.genevestigator.ethz.ch> [30.06.2009].

14 „Comprehensive Systems Biology Database“ des MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm. Unter: <http://csbdb.mpimp-golm.mpg.de> [30.06.2009].

Neben Micro- und Macroarraytechnologien für die Expressionsanalytik kommt zunehmend die quantitative Hochdurchsatz-RT-PCR zum Einsatz. Mit dieser Methode kann man heute problemlos die Expression von mehreren hundert oder tausend Genen in multiparallelen Ansätzen zum Beispiel in Mikrotiterplatten-Systemen untersuchen (Czechowski, et al., 2004; McGrath et al., 2005; Caldana et al., 2007).

Schwieriger gestaltet sich zwar häufig die Analyse von Pflanzen, für die bisher keine oder nur wenige Sequenzinformationen vorliegen. Jedoch zeichnet sich durch die Entwicklung neuer Technologien für die Sequenzierung von Genomen und cDNA-Kollektionen ein Paradigmenwechsel nicht allein in der Mikrogen- und Humangenomforschung (siehe Kapitel 6) ab, sondern auch in der Pflanzenforschung. Mit den bereits heute verfügbaren Sequenzieretechnologien der so genannten „Nächsten Generation“ (Next Generation Sequencing, NGS) können Genome sehr viel rascher sequenziert werden, als dies noch vor kurzem möglich schien, mit Größenordnungen von 1 Gigabase und mehr pro analytischem Lauf (Mardis, 2008; Shendure/Ji, 2008; Lister et al., 2009). Ebenso kann durch Sequenzierung von (oft kurzen, dafür aber immens zahlreichen) cDNA-Fragmenten, die aus exprimierter Boten-RNA hergestellt werden, sehr schnell die Aktivitätsmuster nahezu aller Gene eines Organismus untersuchen (Asmann et al., 2008; Mardis, 2008; Lister et al., 2009). Allerdings ist die Anwendung dieser Technologien noch teuer und daher für viele akademische Arbeitsgruppen nicht erschwinglich. Aufgrund zu erwartender Preissenkungen in den nächsten Jahren wird dieser methodische Ansatz jedoch rasch an Verbreitung finden. Da bei der Verwendung von NGS-Technologien sehr große Datenmengen anfallen, müssen geeignete bioinformatische Werkzeuge entwickelt werden, die deren zügige Auswertung ermöglichen. Diese Aufgabe ist bisher nicht befriedigend gelöst und unterliegt einer ständigen Weiterentwicklung (Trapnell/Salzberg, 2009).¹⁵

Wichtig für das Verständnis der biologischen Funktion von Genen ist außerdem die Klärung des Expressionsmuster der Gene. Hierfür wird unter anderem die In-Situ-Hybridisierung verwendet, bei der die mRNA eines untersuchten Gens direkt auf zellulärer Ebene sichtbar gemacht wird.¹⁶

Ein weiteres Arbeitsgebiet stellt die Proteinprofilierung dar, das heißt die Analyse der Proteinmuster pflanzlicher Organe und Gewebe (Proteomics) (Agrawal et al., 2006; Chen/

¹⁵ Weitere Artikel zu diesem Thema unter www.oxfordjournals.org/our_journals/bioinformatics/nextgenerationsequencing.html [30.06.2009].

Harmon, 2006; Glinski/Weckwerth, 2006; Komatsu, 2008; Baginsky, 2009). Dabei werden in großem Umfang zweidimensionale Gelelektrophoresen sowie massenspektrometrische Verfahren eingesetzt. Zunehmend spielt auch die umfangreiche Analyse von posttranslationalen Proteinmodifizierungen, etwa Proteinphosphorylierungen (Phosphoproteomics), eine wichtige Rolle (Nuhse et al., 2005; Agrawal/Thelen, 2006; de la Fuente van Bentem et al., 2006; de la Fuente van Bentem/Hirt, 2007; Kersten et al., 2009). Es kann erwartet werden, dass die mittels Proteomanalysen erhaltenen Daten immer stärker auch in systembiologische Untersuchungen und Modellierungen Eingang finden. Jedoch können bisher nicht alle Proteine mit den verfügbaren Methoden effizient untersucht werden, beispielsweise bereiten Membranproteine immer noch erhebliche Schwierigkeiten.

Immer wichtiger wird außerdem die Erstellung von Metabolitenprofilen, das heißt die umfassende Analyse von Stoffwechselprodukten (Metabolomics); eine pflanzliche Metabolom-Datenbank steht im Internet zur Verfügung.¹⁷ Die Technik der Metabolitenprofilierung kann grundsätzlich auf alle Pflanzenarten (bzw. Organismen) angewandt werden. In der Regel sind hierfür Vorarbeiten erforderlich, die helfen die optimalen Extraktions- und Aufbereitungsbedingungen für die untersuchte Pflanzen oder Gewebe zu ermitteln. Mehrere Übersichtsartikel beschreiben den Stand der Technik und die Einsatzgebiete der Metabolitenprofilierung (Villas-Boas et al., 2005; Hollywood et al., 2006; Kopka, 2006; Fernie/Schauer, 2009; Keurentjes, 2009).¹⁸

Die Stoffwechselprofilierung hat sich bereits zu einer nicht mehr wegzudenkenden Technologie in der Analyse und phänotypischen Charakterisierung von Pflanzen entwickelt. Eine breite Anwendung der verfügbaren Technologien – insbesondere in Kombination mit Genomics, Proteomics, et cetera – wird in der Zukunft weitere wesentliche neue Einblicke in pflanzliche Stoffwechselprozesse und deren Regulation ermöglichen.

5.2.3.3 Systembiologie

In der Systembiologie werden umfangreiche Datensammlungen zu Expressions-, Protein- und Metabolitprofilen genutzt. In Deutschland werden seit 2007 systembiologische Arbeiten an

16 Ein Hoch-Durchsatzverfahren bei Pflanzen beschreiben Drea et al. (2005).

17 <http://csbdb.mpimp-golm.mpg.de/csbdb/gmd/gmd.html> [30.06. 2009].

18 Seit 2000 ist die Anzahl der Einträge in der PubMed-Datenbank unter dem Stichwort „Metabolite Profiling Plant“ enorm angestiegen. Unter: www.ncbi.nlm.nih.gov [30.06. 2009].

Algen, Moosen und Höheren Pflanzen im Rahmen der Initiative „Forschungseinheiten der Systembiologie – FORSYS“ im Förderprogramm "Biotechnologie – Chancen nutzen und gestalten“ des BMBF gefördert.¹⁹ Systembiologische Ansätze leisten einen erheblichen Beitrag im Zusammenhang mit der Datenanalyse und der Hypothesengenerierung. Aufgrund einer noch frühen Phase in der pflanzlichen Systembiologie bleibt abzuwarten, welche daraus gewonnenen Erkenntnisse Eingang in die moderne Pflanzenzüchtung finden.

5.2.3.4 TILLING, QTL, Micro-RNA

TILLING-Verfahren

Unter Verwendung molekularbiologischer Techniken ist mit Hilfe der TILLING-Verfahren (Targeting Induced Local Lesions In Genomes) eine Identifizierung von Punktmutationen in Genen, deren Analyse angestrebt wird, möglich. Alternativ kann für bereits funktionell charakterisierte Gene in Kulturpflanzen beispielsweise nach Verlustmutanten gesucht werden (Gilchrist/Haugn, 2005; Slade/Knauf, 2005; Till et al., 2007; Xin et al., 2008). TILLING steht für mehrere Pflanzenarten zur Verfügung oder befindet sich in der Entwicklung, so unter anderem für *Arabidopsis thaliana*, Weizen, Mais, Reis, und Sojabohne.

Quantitative Trait Loci

Das Ziel der molekularen Identifizierung (Klonierung) von QTL (Quantitative Trait Loci) ist die Identifizierung des Genortes, der ursächlich für die Variation eines bestimmten komplexen, quantitativen Merkmals verantwortlich ist. Für Züchtungsprogramme sind QTL oft von besonderem Interesse, wobei unter anderem angestrebt wird, bevorzugte Allele in Elitelinien zu kombinieren. In Kombination mit Smart Breeding gewinnt die Kartierung und molekulare Klonierung von QTL daher besondere Bedeutung (Koornneef et al., 2004; Salvi/Tuberosa, 2005; Price, 2006; Burke et al., 2007; Holland, 2007; Appleby et al., 2009).

Micro-RNA

Wie bereits im Gentechnologiebericht (2005) erwähnt, gewinnt die Analyse von Micro-RNA in Pflanzen zunehmend an Bedeutung. Die Funktion mehrerer Micro-RNA wurde in den

¹⁹ www.bmbf.de/press/1851.php [30.06. 2009].

letzten Jahren aufgeklärt. Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Genexpression. Mehrere Übersichtsartikel fassen den aktuellen Stand der Forschung zu pflanzlichen Micro-RNA zusammen (Bonnet et al., 2006; Mallory/Vaucheret, 2006; Meyers et al., 2006; Chuck et al., 2009; Voinnet, 2009).

5.3 Derzeitige Anwendungen der grünen Gentechnologie

Wie eingangs dargestellt, zielt der Einsatz der Gentechnologie auf viele klassische Züchtungsziele, die für die Landwirtschaft seit langem von großer Bedeutung sind. Hierbei handelt es sich primär um Zielsetzungen der landwirtschaftlichen Anbausysteme, die mit Hochleistungssorten maximale Erträge bei minimalen Kosten zu realisieren hat, um konkurrenzfähig zu sein. In der Praxis sind diese Hohertragslandwirtschaft und die grüne Gentechnologie eng mit einander verknüpft. Gleichwohl ist die Technologie des Gentransfers auch für Züchtungsziele einsetzbar, die nicht primär der Orientierung der bisherigen Hohertragslandwirtschaft entsprechen. In der Öffentlichkeit wird als Alternative zu konventionellen Anbausystemen oftmals der ökologische Landbau diskutiert. Obwohl dessen ökologische Zielsetzungen auch mit Hilfe der Gentechnologie verfolgt werden könnten, ist der Einsatz von gentechnisch hergestellten Sorten in der ökologischen Landwirtschaft kategorisch untersagt.

Ein zentrales Problem aller landwirtschaftlichen Anbausysteme ist der ertragsmindernde Befall durch Schadorganismen. Schätzungsweise 15 % der Nutzpflanzen oder ihrer Samen werden durch Schädlingsfraß vernichtet oder durch Übertragung von Pilzen, Bakterien oder Viren geschädigt (Brandt, 2004). In der konventionellen Landwirtschaft kommen zu deren Bekämpfung chemische Pflanzenschutzmittel zum Einsatz. Vorteilhaft sind hier Pflanzensorten, die eine Resistenz gegen Schadorganismen besitzen; sie können den Einsatz von Pflanzenschutzmitteln verringern. Ein Ziel des Gentechnikeinsatzes ist es deswegen, Sorten mit einer Resistenz gegen Schädlinge zu schaffen und damit mittelbar den Pflanzenschutzmittelverbrauch zu senken (insektenresistente Pflanzen). Ein zweites Ziel besteht darin, unmittelbar den Verbrauch von Pflanzenschutzmitteln zu senken oder deren Applikation zu vereinfachen (herbizidtolerante Pflanzen). Beide Varianten machen gegenwärtig das Gros aller weltweit angebauten gv-Pflanzen aus.²⁰ Grundsätzlich lassen sich die Anwendungsgebiete in zwei Gruppen unterteilen:

► Bei den so genannten Input-Traits zielt der Gentechnikeinsatz auf eine Verbesserung von agronomischen Merkmalen, die insbesondere in der Landwirtschaft von Bedeutung sind. Hierzu zählen insektenresistente und herbizidtolerante Pflanzen ebenso wie Resistenzen gegen andere Schadorganismen. Weitere Input-Traits sind beispielsweise eine verbesserte Toleranz gegen Trockenheit, Kälte und Salz, eine verbesserte Effizienz der Stickstoffaufnahme und der Phosphatnutzung sowie eine Veränderung des Blühverhaltens. Eine vollständige Übersicht und eine detaillierte Darstellung bietet der Gentechnologiebericht 2005.²¹

► Bei den so genannten Output-Traits oder Quality-Traits stehen die Produkt- und Qualitätseigenschaften der Nutzpflanzen im Mittelpunkt. Angestrebt wird unter anderem eine Verbesserung der Protein- und Ölzusammensetzung, der Kohlenhydrate oder die Bildung von sekundären Inhaltsstoffen (z. B. Vitamine, Antioxidantien). Diese Veränderungen können sowohl eine Optimierung bei Futtermitteln für Tiere bedeuten, aber auch zur Verbesserung von Lebensmitteln beitragen (Functional Food, Health Food). Durch den Gentechnikeinsatz wird außerdem die Realisierung neuer Inhaltsstoffe möglich, die für die Industrie (Plant Made Industrials, PMI) oder für die Pharmazie (Plant Made Pharmaceuticals, PMP) von Interesse sind (siehe Kapitel 5.4.2).

In der Forschung bilden die Input-Traits unverändert das Gros der Freisetzungsversuche.²² Auffällig ist die sinkende Zahl von Freisetzungsversuchen in Deutschland, die seit dem Jahr 2003 stark zurück gegangen ist mittlerweile (2008) weniger als Hälfte der Jahre 2000 bis 2002 ausmacht.²³

Eine umfassende Übersicht sowie eine Darstellung des Beispiels Golden Rice wird im Gentechnologiebericht 2005 vorgestellt.²⁴ Ein Beispiel für PMI ist die Amflora-Kartoffel, die eine veränderte Stärkezusammensetzung aufweist, sodass ausschließlich Amylopektin gebildet wird, das in der Papier- und Textilstoffindustrie sowie bei der Kleb- und Bausstoffherstellung eingesetzt wird. Blockiert wird in der Pflanze die Bildung von Amylose, sodass deren sonst

20 Der Indikator GG-01 zeigt einen Überblick über die in der EU zugelassenen Traits.

21 Weitere Informationen bei Hucho et al. (2005:291–298). Unter: <http://edoc.bbaw.de/oa/books/reOprSYjxMPxA/PDF/25Go1yDTnpsqk.pdf> [30.06. 2009].

22 Der Indikator GG-02 zeigt einen Überblick über die Traits in den Freisetzungsversuchen in Deutschland.

23 Der Indikator GG-03 zeigt einen Überblick über die Entwicklung der Freisetzungsversuche in Deutschland.

24 Weitere Informationen bei Hucho et al. (2005:306–309). Unter: <http://edoc.bbaw.de/oa/books/reOprSYjxMPxA/PDF/25Go1yDTnpsqk.pdf> [30.06. 2009].

übliche Abtrennung entfallen kann.²⁵ Die Zulassung, die ausschließlich eine Nutzung für die Industrie vorsieht, wurde bereits 1996 erstmalig beantragt, verzögert sich aber bis heute; mit einem Beginn des Anbaus in Deutschland ist nicht vor dem Jahr 2010 zu rechnen.²⁶

5.3.1 Nutzung gentechnisch veränderter Sorten in der Landwirtschaft

Erstmals wurden gv-Pflanzen im Jahr 1996 kommerziell angebaut. Seitdem sind die Anbauflächen jährlich angestiegen. Weltweit wurden im Jahr 2008 gv-Pflanzen auf 125 Mio. Hektar angebaut (James, 2008). Das entspricht der dreifachen Gesamtfläche Deutschlands beziehungsweise 5 % der jährlichen Weltanbaufläche. Die Hälfte (62,5 Mio. ha) der globalen Anbauflächen liegen in den USA. Weitere wichtige Anbauländer sind außerdem Argentinien, Brasilien, Kanada, Indien und China. Neben Südafrika haben zwei weitere Länder, Ägypten und Burkina Faso, gv-Pflanzen angebaut, wenn auch auf kleinen Flächen (zusammen unter 10.000 ha). In der EU waren die Anbauflächen dagegen sehr gering, da nur zwei GVP-Pflanzen zugelassen, wovon wiederum nur eine, die Mais-Linie MON810 real angebaut wird. Der Anbauschwerpunkt liegt hier in Spanien mit circa 80.000 Hektar. In Deutschland wurden 2008 lediglich auf circa 3.200 Hektar gv-Pflanzen angebaut; der kommerzielle Anbau begann hier im Jahr 2005.

Weltweit konzentriert sich der Anbau gv-Sorten fast ausschließlich auf vier Nutzpflanzen: Wichtigste Kulturart ist Soja, dessen weltweite Anbaufläche im Jahr 2008 zu rund 70 % mit gv-Sorten bestellt wurde. Am zweithäufigsten wurde gv-Baumwolle angebaut, dessen Anteil an der weltweiten Maisanbaufläche 47 % betrug. An dritter Stelle folgten gv-Mais und gv-Raps mit gv-Anteilen von jeweils knapp über 20 %. In absoluten Werten ist die Anbaufläche von Mais mit 37,3 Mio. ha sogar deutliche höher als bei Raps mit 5,9 Mio. ha. Noch existieren nicht für alle Nutzpflanzen gv-Sorten, und gegenwärtig werden keine gv-Sorten von Weizen und Reis kultiviert.²⁷ Der konstante Anstieg der Anbauflächen spiegelt sich auch in den Umsätzen der großen Saatgutunternehmen wider.²⁸

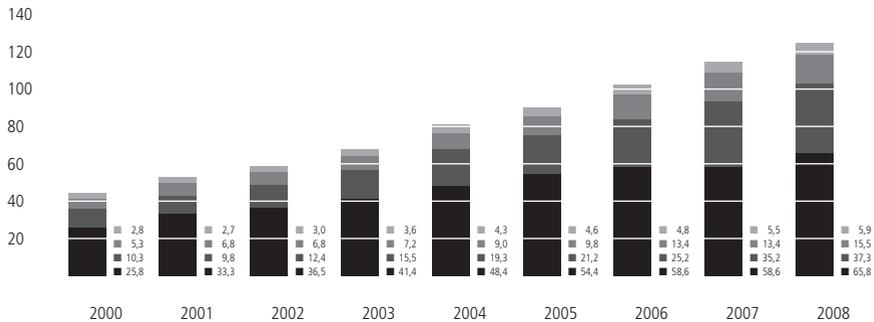
Schätzungsweise 13 Millionen Landwirte in 25 Ländern haben im Jahr 2008 gv-Pflanzen angebaut. Ganz überwiegend (zwölf Millionen) handelte es sich hierbei um Kleinbauern vor allem in

25 www.biosicherheit.de/de/kartoffel/staerke/32.doku.html [30.06. 2009].

26 www.transgen.de/aktuell/1004.doku.html [30.06. 2009].

27 Der Indikator GG-05 zeigt die Entwicklung der Anbauflächen gv-Sorten seit 2000.

28 Der Indikator GG-04 zeigt einen Überblick über die Umsätze der weltweit größten Saatgutfirmen im Bereich gv-Sorten.

Abbildung 4: Anbauflächen gentechnisch veränderter Pflanzen weltweit

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

Quelle: www.isaaa.org.

Schwellenländern. Parallel werden in diesen Ländern gv-Pflanzen auch auf großen zusammenhängenden Flächen angebaut, wie dies in den elf industrialisierten Ländern üblich ist (James, 2008).

Derzeit sind in der EU lediglich zwei gv-Nutzpflanzen für den Anbau zugelassen, die herbizidresistente Maispflanze T25 und der schädlingsresistente Mais MON810. Nur von letzterer werden Sorten angebaut.²⁹

Aufgrund der öffentlichen Skepsis gegenüber gv-Pflanzen ist das gesetzliche Regulierungssystem von Zulassung und Anbauauflagen in der EU wesentlich zeitaufwendiger und ausgeprägter als in jenen Ländern, in denen der Anbau gegenwärtig großflächig erfolgt. Beispielsweise existieren in den USA keine Regelungen zur Koexistenz, die unter anderem Abstandsflächen gegenüber der konventionellen und der ökologischen Landwirtschaft vorsehen (siehe Kapitel 5.3.3). Weitere Gründe für die schnelle Durchsetzung der gv-Pflanzen in diesen Ländern sind die dortigen Agrarstrukturen sowie das Spektrum und die Befallsintensität der auftretenden Schädlinge. Erst bei starken Maiszünslerbefall rechnet sich beispielsweise der Anbau von Mon810; tritt der Schädling hingegen nicht oder nur selten auf, sind konventionelle Anbauweisen ökonomisch sinnvoller. Weitere Informationen zu den ökonomischen Hintergründen werden im Supplement zum

²⁹ Der Indikator GG-15 zeigt die Entwicklung des Flächenanteils gv-Sorten in Deutschland sowie in ausgewählten Bundesländern.

Gentechnologiebericht vorgestellt (Müller-Röber et al., 2007). Aufgrund dieser Daten ist nicht damit zu rechnen, dass in naher Zukunft gv-Nutzpflanzen in Deutschland einen wesentlichen Anteil an der landwirtschaftlichen Fläche einnehmen werden.³⁰

5.3.2 Gentechnisch veränderte Pflanzen als Futter- und Nahrungsmittel

Als gentechnisch veränderte Lebensmittel werden Lebensmittel bezeichnet, die aus gv-Pflanzen, Tieren oder Mikroorganismen bestehen, diese enthalten oder aus diesen hergestellt sind. Nicht die Lebensmittel selbst sind daher gentechnisch verändert, sondern die pflanzlichen Ausgangsprodukte, die für ein Lebensmittel verwendet wurden. Während der Herstellungskette eines Lebensmittels können gv-Pflanzen an sehr unterschiedlichen Stellen eine Rolle spielen. In welchen Fällen das Lebensmittel für die Konsumenten als „gentechnisch verändert“ gekennzeichnet werden muss, ist indes letztlich eine politische Frage.

5.3.2.1 Kennzeichnungsregeln der EU: Was gilt als „gentechnisch verändert“?

Die in Deutschland derzeit gültigen Kennzeichnungsvorschriften der EU (EU, 2003a; 2003b) folgen dem Anwendungsprinzip. Danach muss die gentechnische Veränderung eines Produkts oder eines seiner Bestandteile keineswegs nachweisbar sein (Nachweisprinzip). Eine Kennzeichnung muss vielmehr bereits erfolgen, wenn ein GVO zur Produktion des Lebensmittels eingesetzt wurde, wobei die Differenzierung zwischen direkten und indirekten Einsatz entscheidend ist. So besteht keine Kennzeichnungspflicht, wenn der Einsatz eines GVOs lediglich indirekt erfolgte und kein GVO mehr enthalten sind; damit sind beispielsweise tierische Lebensmittel nicht zu kennzeichnen, wenn sie mit gv-Pflanzen gefüttert wurden (EU, 2003a; EU, 2003b; EU, 2006).³¹

Die Entkopplung der Kennzeichnung real enthaltener Anteile von deren Nachweisbarkeit macht ein umfangreiches Zertifizierungssystem erforderlich, bei dem einem Verarbeiter von seinen Zulieferern zertifiziert wird, dass die gelieferte Ware nicht kennzeichnungspflichtig ist. Das politische Ziel der komplexen Kennzeichnungsregeln ist, den Verbrauchern eine individuelle Wahlfreiheit zu garantieren. Das Wahlfreiheitsprinzip ergänzt das Sicherheitsprinzip, wonach in der EU alle GVO vor ihrer Nutzung als Lebensmittel in einem Zulassungsverfahren auf gesundheitliche Risiken

30 Der Indikator GG-15 zeigt die Entwicklung des Flächenanteils gv-Sorten in Deutschland sowie in ausgewählten Bundesländern.

31 http://europa.eu/legislation_summaries/agriculture/food/l21154_de.htm [30.06.2009].

überprüft werden. Wahlfreiheit bedeutet aber auch, dass einzelne Verbraucher die Kennzeichnung als Warnhinweis deuten, weil sie die generellen Sicherheitsbestimmungen als unzureichend erachten.

Grundsätzlich gilt außerdem, dass nur als Lebensmittel zugelassene und damit hinsichtlich ihrer Sicherheit überprüfte GVO zu kennzeichnen sind, alle anderen GVO sind kategorisch verboten.³² Für zugelassene GVO gilt außerdem ein Schwellenwert von 0,9% für zufällige, nicht beabsichtigte Einträge von Bestandteilen aus GVO; entsprechende Einträge werden als technisch unvermeidbar definiert. Dieser Schwellenwert stellt einen politischen Interessen-Kompromiss zwischen denjenigen dar, die GVO bei Lebensmitteln nutzen wollen und jenen, die eine solche Nutzung generell ablehnen.

Die konkrete Festlegung sowohl des Kennzeichnungsumfanges als auch des Schwellenwertes erfolgen nicht, weil damit heute bereits bekannte gesundheitliche Gefahren ausgeschlossen werden sollen, wie dies bei Grenzwerten für toxische Substanzen der Fall ist. Hierfür existiert die Zulassung, politische Zielsetzung ist vielmehr die Verbrauchersouveränität. Inwieweit Verbraucher aufgrund der getroffenen Festlegungen tatsächlich für sich eine Wahlfreiheit empfinden, ist aufgrund der unterschiedlichen Verbraucherpräferenzen und -einstellungen nicht allgemeinverbindlich festzustellen. Während für die Einen der Einsatz gentechnisch veränderter Futterpflanzen bei der Milchtierhaltung kein Anlass ist, um von „gentechnisch veränderter Milch“ oder „Gen-Milch“ zu sprechen, sehen andere in einem solchen Futtermiteinsatz sehr wohl den Grund für die Bewertung, dass die Milch mit Hilfe der Gentechnik produziert wurde. Grundsätzlich ist beispielsweise die Formulierung „Gen-Milch“ als Beschreibung des Einsatzes gentechnischer Verfahren im Produktionsprozess durch die Meinungsfreiheit abgedeckt, wie der Bundesgerichtshof kürzlich in letzter Instanz entschieden hat (SZ, 2008); gleichwohl handelt es sich hierbei um keine allgemeinverbindliche Definition oder Risikoaussage.

Wie im Gentechnologiebericht 2005 ausgeführt, kommt in der Debatte um den Einsatz der Gentechnik im Lebensmittelbereich eine allgemeine Verunsicherung der Verbraucher hinsichtlich der Sicherheit von Lebensmitteln zum Ausdruck, die mit den regelmäßigen Lebensmittelskandalen und einem geringen Verbrauchervertrauen in die zuständigen Behörden in Verbindung steht (Hucho et al., 2005:312).³³

32 Der Indikator GG-20 zeigt einen Überblick über die in der EU als Lebens- oder Futtermittel zugelassenen gv-Pflanzen.

33 Die Indikatoren GG-17, 18 und 19 präsentieren Daten zur Akzeptanz von gv-Pflanzen.

5.3.2.2 Kennzeichnungsregeln in Deutschland: Was gilt als „ohne Gentechnik“?

Zusätzlich zu den Kennzeichnungsregelungen der EU wurden in Deutschland bei der Novellierung des Gentechnikgesetzes im Februar 2008 neue Regelungen zu der Kennzeichnung „ohne Gentechnik“ erlassen.³⁴ Diese übertragen diejenigen Anforderungen, die für die Gentechnikfreiheit nach der EU-Ökolandbau-Verordnung erhoben werden, auch auf konventionelle Produkte. Hierbei wird das Anwendungsprinzip auf Vorprodukte ausgeweitet, und für Futtermittel ist der Gentechnikeinsatz verboten, wenn ein Produkt die Aufschrift „ohne Gentechnik“ tragen darf. Allerdings wird das Anwendungsprinzip nicht zu 100% umgesetzt. Beispielsweise müssen Rinder nur in den letzten zwölf Monaten vor ihrer Schlachtung gentechnikfreie Futtermittel erhalten. Und wie bei Bioprodukten gilt eine Ausnahme für Futtermittelzusätze (Enzymen oder Vitaminen), die mit Hilfe von GVO hergestellt wurden; deren Verwendung erlaubt, sofern sie zugelassen sind und gentechnikfreie Alternativen auf dem Markt fehlen.

5.3.2.3 Marktanteile

Die oben dokumentierte Ausnahme weist darauf hin, dass es in bestimmten Produktsegmenten bereits nicht möglich ist, Alternativen zu verwenden, die nicht mit Hilfe der Gentechnik hergestellt wurden. Aufgrund des hohen Anteils von gv-Sorten beim weltweiten Sojaanbau könnte der Bezug gentechnikfreien Sojas zukünftig zu einem Problem werden und beispielsweise zu steigenden Preisen für diese Produkte führen (Brookes et al., 2005). Zwei Drittel des in der EU für Futtermittel verwendeten Sojaschrots werden importiert und circa 90% dieser Importe stammten im Jahr 2005 aus den USA, Argentinien oder Brasilien; im selben Jahr betrugen die Anbauanteile gv-Sorten in diesen Ländern 87%, 99% beziehungsweise circa 70% (Hirzinger/Menrad, 2006). Weniger als 10% der Importe von Sojabohnen und -schrot liegen unter der in der EU gesetzlich vorgeschriebenen Kennzeichnungsgrenze von 0,9% (Schuhmacher, 2006). Entsprechend viele Futtermittel müssen als „gentechnisch verändert“ gekennzeichnet werden.

In Deutschland wird die Einhaltung der rechtlichen Bestimmungen (Schwellenwerte und Dokumentationspflicht) durch die Lebensmittelüberwachungsbehörden der Bundesländer überwacht. Die Kontrollen haben gezeigt, dass kaum gegen die Kennzeichnungsvorschriften verstoßen wird. Der Anteil der Befunde mit Gehalten unterhalb des Schwellenwertes ist dagegen

34 www.bmelv.de/cfn_154/SharedDocs/Standardartikel/Landwirtschaft/Pflanze/GrueneGentechnik/KennzeichnungOhneGentechnik.html?nn=309986 [30.06. 2009].

angestiegen: Während im Jahr 2006 nur jede vierte Probe eines Soja-Lebensmittels solche nachweisbaren, kennzeichnungsfreien Anteile aufwies, war im Folgejahr jede dritte Probe betroffen (Transgen, 2008). Insgesamt zeigen die Kontrollen, dass nur sehr wenige kennzeichnungspflichtige Lebensmittel im Handel zu finden sind. Aufgrund der unverändert großen Skepsis vieler Verbraucher gegenüber Lebensmitteln, die mit Hilfe der Gentechnik hergestellt wurden, haben nach Inkrafttreten der neuen EU-Kennzeichnungsregeln (EU, 2003a; 2003b) die Lebensmittelhersteller ihre Produktion so umgestellt, dass keine Kennzeichnung mehr erfolgen muss.

5.3.3 Koexistenz in der Landwirtschaft

Das Prinzip der Wahlfreiheit und das Ziel einer Markttrennung von gentechnikfreier und gentechniknutzender Lebensmittelwirtschaft macht eine Markttrennung auf der Anbauebene erforderlich. Unter dem Leitbild der Koexistenz sollen eine Landwirtschaft, die gentechnisch veränderte Pflanzen anbaut, und eine Landwirtschaft, die diese nicht nutzt (konventioneller und ökologischer Anbau), parallel möglich sein. Schwierigkeiten bei der Umsetzung dieses Zieles treten auf verschiedenen Ebenen auf: Bei der Saatgut-Erzeugung (Auskreuzung durch Pollenflug), beim eigentlichen landwirtschaftlichen Anbau (Pollenflug, Durchwuchs zuvor angebaute gv-Pflanzen) sowie bei Ernte, Transport und Lagerung (Nutzung gleicher Maschinen, unzureichende Reinigung der Einrichtungen).

Bezüglich der Frage, welche Regeln zur Durchführung und Einhaltung der Koexistenz von Landwirten einzuhalten sind, die gentechnisch veränderter Pflanzen anbauen, überträgt die EU in ihrer Leitlinie zur Koexistenz (EU, 2003c) den Mitgliedsländern die Aufgabe, verbindliche Vorgaben zu treffen. Erforderlich sind Regelungen zu Mindestabständen gegenüber landwirtschaftlichen Flächen, auf denen gv-Pflanzen der gleichen Nutzpflanzenart angebaut werden, zu Maßnahmen der guten fachlichen Praxis (Gentechnik-Pflanzenerzeugungsverordnung – GenTPflEV),³⁵ sowie zu Haftungsfragen.

Zur Umsetzbarkeit der Koexistenz hat sich in den letzten Jahren ein eigenständiges Arbeitsgebiet etabliert.³⁶ Da in Europa bislang kaum gentechnisch veränderte Nutzpflanzen

35 <http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/gentpflEV/gesamt.pdf> [30.06. 2009].

36 Eine aktuelle Übersicht über Versuche und Studien, die sich mit der Sicherstellung der Koexistenz von Systemen mit und ohne Gentechnik in der Landwirtschaft und Lebensmittelverarbeitung beschäftigen, findet sich unter: www.biosicherheit.de/de/koexistenz/db [30.06. 2009].

kultiviert werden, ist man bei den Studien auf Modellsimulationen angewiesen. Gleichzeitig kann nur beschränkt auf Erfahrungen aus Ländern mit hohen Anteilen von gv-Sorten an der Anbaufläche zurückgegriffen werden, da hier keine Koexistenzsysteme etabliert wurden und auch keine Lebensmittel aus gv-Pflanzen zu kennzeichnen sind (USA, Argentinien, etc.). Nach verschiedenen Modellrechnungen können die Kosten der Koexistenz die Agrarproduktion um 1–10 % verteuern (Bock et al., 2002; Messéan et al., 2006), wobei die Installation und der Betrieb eines Überwachungssystems den wesentlichen Kostenfaktor darstellen. Wer welche Kosten zu tragen hat – die Anbauer von gv-Sorten oder die gentechnikfreie Landwirtschaft – ergibt sich aus der konkreten Ausgestaltung der Koexistenzregeln.

Die Koexistenz in der Landwirtschaft und bei der Lebensmittelerzeugung verfolgt primär das Ziel einer Markttrennung, um Verbrauchern die Wahlfreiheit zu garantieren. Es zielt nicht darauf ab, bekannte gesundheitliche oder ökologische Risiken zu minimieren, denn ausschließlich zugelassene und in dieser Hinsicht überprüfte gv-Nutzpflanzen dürfen in der EU angebaut werden. Gleichzeitig ermöglicht die Koexistenz, bislang unbekannte Gefahren, die man bei keinem neuen technischen System vollkommen ausschließen kann, aufzudecken, da Effekte rückverfolgbar werden. Dieses so genannte Vorsorgeprinzip hinsichtlich des Gesundheits-, Umwelt- und Ressourcenschutzes ist im Cartagena Protokoll verankert und bildet eine weitere Begründung für die Etablierung einer umfassenden Koexistenz.³⁷ Das Vorsorgeprinzip bezieht sich auf Gefahren, für die zwar keine konkreten wissenschaftlichen Beweise existieren, aber zumindest ein wissenschaftlich plausibler Anfangsverdacht besteht. In der Praxis fällt die Festlegung jedoch schwer, was ein wissenschaftlich plausibles Risikokonzept ausmacht – entsprechend einfach kann das an sich sinnvolle Vorsorgeprinzip missbraucht werden, um den Einsatz gv-Pflanzen ohne wissenschaftlichen Beleg einzuschränken.³⁸

5.3.3.1 Schwellenwerte und Mindestabstände

Unter realen Arbeits- und Anbaubedingungen kann eine vollständige Trennung der Anbausysteme nicht gewährleistet werden; sobald zugelassene gv-Sorten angebaut werden

³⁷ Das Cartagena-Protokoll regelt unter anderem den grenzüberschreitenden Handel mit lebenden GVO und ist in der EG-Verordnung Nr. 1946/2003/EG vom 15. 07. 2003 für die EU-Mitgliedsländer rechtsverbindlich umgesetzt.

³⁸ Gerade Länder wie die USA, Kanada oder Argentinien, die sehr intensiv gv-Pflanzen anbauen, gehören nicht zu den Unterzeichnern des Cartagena-Protokolls. Seitens dieser Länder wird darauf bestanden, dass der Handel mit GVO nur auf der Basis wissenschaftlich belegter Risiken begrenzt wird.

kommt es unweigerlich zu Vermischungen. Das Ziel der gesetzlichen Koexistenzregeln ist es daher, Vermischungen soweit zu vermindern, dass der Schwellenwert von 0,9 % GVO-Anteil bei Lebensmitteln eingehalten werden kann. Dabei ist jede Kulturart separat zu bewerten. Wie der Schwellenwert selbst sind die Koexistenzregeln als politischer Kompromiss und als Ausgleich divergierender Interessen zu verstehen; sie haben nicht zum Ziel, eine Null-Toleranz-Grenze (0,0 %-Anteil) zu fixieren. Eine solche Grenze wäre aufgrund der Komplexität der Agrarstrukturen de facto das Aus für jeglichen Anbau gv-Pflanzen. Genau diese Null-Toleranz-Grenze ist jedoch ein zentrales Kriterium für Öko-Produkte, folglich ist die Frage des Eintrages gentechnisch veränderten Materials für den ökologischen Anbau essenziell und die Opposition gegen gv-Pflanzen hier am schärfsten. Vor diesem Hintergrund sind die Mindestabstände für die Gentechnik-nutzende Landwirtschaft gegenüber den ökologisch bewirtschafteten Flächen häufig deutlich größer als gegenüber der konventionellen Landwirtschaft.³⁹

Bei der gesetzlichen Festlegung der Mindestabstände werden sowohl wissenschaftliche als auch ökonomische Faktoren abgewogen: Einerseits werden die Erkenntnisse über die Ausbreitung und die Wahrscheinlichkeit einer Auskreuzung – in Abhängigkeit von der Entfernung zum Feld mit gv-Pflanzen – berücksichtigt. Mindestabstände bedeuten dabei nicht, dass jenseits der festgelegten Entfernung keine Auskreuzungen mehr stattfinden, vielmehr wird die Wahrscheinlichkeit hierfür als so gering erachtet, dass der fixierte Schwellenwert nicht überschritten wird. Andererseits wird berücksichtigt, dass große Mindestabstände für einen Anbauer gv-Pflanzen einen höheren Abstimmungsbedarf mit den Nachbarn bedeuten und den Anbau von gv-Pflanzen erschweren. Da die Koexistenz das Miteinander aller verschiedenen Anbausysteme einschließlich der Gentechnik ermöglichen soll, dürfen Mindestabstände nicht so hoch angesetzt werden, dass sie den Anbau gv-Sorten de facto verhindern. Die Festlegung der Mindestabstände auf Basis des skizzierten Aushandlungsprozesses erklärt die Unterschiede zwischen den einzelnen EU-Mitgliedsländern. So reicht der vorgeschriebene Mindestabstand gegenüber konventionellen Kulturen bei Mais von 25m (Niederlande) bis 800m (Luxemburg).⁴⁰

39 Der Ökolandbau besaß im Jahr 2007 einen Flächenanteil von 5,1 % an der gesamten ökologischen Nutzfläche (siehe Indikator GG-16).

40 Vollständige Aufstellung unter: www.gmo-safety.eu/en/coexistence/513.docu.html [30.06.2009].

5.3.3.2 Gentechnikfreie Regionen/Gentechnikanwendende Regionen

Auf die Möglichkeit, ein Nebeneinander von gentechniknutzender und gentechnikfreier Landwirtschaft auf regionaler Ebene zu organisieren, wurde im Supplement zum Gentechnologiebericht ausführlich eingegangen (Müller-Röber et al., 2007). Danach kann eine Trennung von gentechnikfreien Regionen und gentechniknutzenden Regionen entlang des Kriteriums organisiert werden, in welchen Regionen günstige Bedingungen für gv-Sorten existieren (z. B. aufgrund hohen Schädlingsdrucks oder der Verfügbarkeit großer Parzellen) und in welchen nicht. Im Jahr 2007 existierten in Deutschland 105 so genannte „gentechnikfreie Regionen“, in denen sich rund 22.300 Betriebe mit einer Gesamtfläche von circa 772.000 ha zusammenschlossen.⁴¹ Hierbei handelt es sich um freiwillige Zusammenschlüsse ohne rechtsverbindlichen Charakter, das heißt einzelnen Landwirten innerhalb der Regionen kann der Anbau von gv-Sorten nicht verboten werden. Regionale Schwerpunkte des Anbaus von gv-Sorten (2008) lagen in Brandenburg (ca. 1.500 ha), Sachsen (ca. 900 ha) und Mecklenburg-Vorpommern (ca. 400 ha).⁴²

In den USA, in denen weder während der landwirtschaftlichen Produktion noch bei der Weiterverarbeitung eine Koexistenz nach europäischen Muster existiert, wird eine freiwillige regionale Koexistenz im Mittleren Westen praktiziert, um weiterhin den Export von gentechnikfreiem Mais nach Asien und Europa gewährleisten zu können (Kalaitzandonakes, 2005). Großflächige, gentechnikfreie Regionen werden außerdem für die Saatgutproduktion von Bedeutung sein, weil hier schärfere Schwellenwerte zu beachten sind (EU, 2001). Gerade bei Pflanzen, deren Pollenflug sehr weit reicht (z. B. Raps), besitzt dieser Ansatz eine große Bedeutung (Messéan et al., 2006).

5.3.4 Haftung

Verstöße gegen die Koexistenzregelungen werden in Deutschland nach § 36a des Gentechnikgesetzes (GenTG 2008) geahndet. Geregelt werden wirtschaftliche Schäden, wenn ein Landwirt durch Auskreuzung von gv-Sorten aus einem benachbarten Feld seine eigenen Produkte nicht oder nur zu einem verringerten Preis verkaufen kann. Die Anbauer von gv-Kulturen haften verschuldensunabhängig und gesamtschuldnerisch. Das heißt, selbst wenn alle Koexistenzregelungen eingehalten wurden, haften alle Landwirte, die für den Schaden in Frage

41 Der Indikator GG-18 zeigt die Entwicklung gentechnikfreier Regionen in Deutschland seit 2004.

42 http://194.95.226.237/stareg_visual_web/localeSwitch.do?language=de&page=/data.do [30.06.2009].

kommen. Wirtschaftliche Verluste, die bei Einträgen unterhalb des gesetzlichen Schwellenwerts von 0,9% auftreten, zum Beispiel bei der ökologischen Landwirtschaft, werden nicht ersetzt.

Wie die Koexistenzregelungen werden die Haftungsfragen von den EU-Ländern unterschiedlich geregelt. Beispielsweise übernimmt in Dänemark für wirtschaftliche Schäden der Staat die Haftung; in den Niederlanden haften Landwirte nur, wenn sie die Koexistenzregelungen nicht eingehalten haben. Nur für Schadensfälle, bei denen kein Verursacher ermittelt werden kann, springt ein Haftungsfond ein, in den unter anderem die Biotechnologieindustrie, die Züchter, alle Landwirte (inkl. Biobetriebe) und zu Beginn auch der Staat einzahlen.

Ökologische Schäden bleiben nach den spezifischen Regelungen des § 36a GenTG unberücksichtigt; diese werden von der europäischen Richtlinie 2004/35/EG zur Umwelthaftung sowie zur Vermeidung und Sanierung von Umweltschäden (EU, 2004) berücksichtigt.⁴³ Hierbei handelt es sich um öffentlich-rechtliche Haftungsregeln, das heißt, die Schadenersatzpflicht gilt nicht gegenüber Privatparteien sondern gegenüber dem Staat. Für „Schädigung geschützter Arten und natürlicher Lebensräume infolge einer Freisetzung, Beförderung und Inverkehrbringen von GVO“ (Münchener Rückversicherungsgesellschaft, 2004) erfolgt eine verschuldensunabhängige Haftung.

5.4 Zukünftige Anwendungen der grünen Gentechnologie

5.4.1 Pflanzen für die Biomasseproduktion

Die Nutzung von Pflanzen als nachwachsende Rohstoffe hat eine lange Tradition, den größten Anteil haben dabei Energiepflanzen.⁴⁴ In Deutschland stieg der Anteil aller erneuerbaren Energien am Primärenergieverbrauch von 1,3% (1990) auf 6,7% (2007); hieran hatten die Bioenergien mit 68% (2007) den weitaus größten Anteil (Statistisches Bundesamt, 2008). Insgesamt wurden im Jahr 2008 hierzulande auf 1,75 Mio. Hektar Energiepflanzen angebaut (86% der Fläche für nachwachsende Rohstoffe insgesamt); Eine Mio. Hektar entfielen davon

⁴³ In Deutschland umgesetzt im Umweltschadensgesetz, USchadG (2007). Unter: www.bfn.de/fileadmin/MDb/documents/themen/recht/U_Schad_G.pdf [30.06.2009].

⁴⁴ Eine umfassende Bestandsaufnahme der Energiepflanzen-Thematik bietet der Arbeitsbericht Nr. 121 des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB), Meyer et al. (2007).

auf Raps für Biodiesel und 0,5 Mio. Hektar auf Pflanzen für die Biogaserzeugung (vor allem Mais, aber auch Getreide, Gräser, Sonnenblumen, etc.).⁴⁵

In jüngster Zeit hat aufgrund langfristig ansteigender Rohstoff- und Energiepreise das Interesse an der Züchtung von Pflanzen für die Gewinnung von Treibstoff (z. B. Biodiesel, Ethanol) oder industriell relevanten Chemikalien stark zugenommen. Politisches Ziel ist es, in der EU den Anteil der Biokraftstoffe am Kraftstoffverbrauch bis 2020 auf 10 % zu steigern (EG, 2008); Deutschland strebt sogar einen Anteil von 20 % an (BMELV, 2009).

Diese Vorgaben stellt die Züchtung vor neue Aufgaben: Bis vor kurzem zielte die Pflanzenzüchtung in erster Linie auf die Steigerung des Ertrages oder eine Verbesserung der Qualität des Ernteguts. Die energetische Nutzung stand dagegen nicht im Vordergrund, entsprechend groß ist der Nachholbedarf bei dieser Zielsetzung. Die Hinwendung zur pflanzenbasierten Energie- und Treibstoffgewinnung wird sowohl aus ökologischer als auch aus wirtschaftlichen Erwägungen diskutiert (Herrera, 2006; Schubert, 2006; Vertès et al., 2006).⁴⁶ Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Entwicklung so genannter Biokraftstoffe der 2. Generation. Hierbei sollen die Kraftstoffe nicht wie bisher (1. Generation) aus den pflanzlichen Zuckern oder Stärke gewonnen werden (z. B. Biodiesel, Bioethanol) sondern aus der Cellulose (z. B. „biomass-to-liquid“-Kraftstoffe/BtL, Zellulose-Ethanol). Seitens der EU werden Mittel für die Biomasseforschung im 7. EU-Forschungsrahmenprogramm zur Verfügung gestellt; in Deutschland erfolgt die Forschungsförderung unter anderem im Rahmen des Programms „BioEnergie 2021 – Forschung für die Nutzung von Biomasse“.⁴⁷

Neben der „klassischen“ Züchtung können auch gentechnische Verfahren für eine Optimierung pflanzlicher Eigenschaften eingesetzt werden. Entsprechende Zielsetzungen lassen sich dem Überbegriff der Plant-Made-Industrials (PMI) zuordnen und stellen hierin eine besondere Gruppe dar, bei der energetische und nicht die stoffliche Verwendungen im Mittelpunkt stehen. Ziele des Gentechnikeinsatzes sind (i) die Ertragssicherung beispielsweise durch Krankheits- oder Schädlingsresistenzen oder die Fokussierung (ii) speziell auf den Ertrag einzelner Pflanzenteile (z. B. Samen mit höheren Ölertrag) sowie auf die Biomasse der gesamten

45 Im deutschsprachigen Raum liefern mehrere Internetportale Informationen zur Biomasseproduktion: Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V. (FNR): www.bio-energie.de/; Bundesverband BioEnergie, (BBE): www.bioenergie.de/; Union zur Förderung von Protein- und Ölpflanzen (UFOP): www.ufop.de [30.06. 2009].

46 www.i-sis.org.uk/BBIE.php [30.06. 2009].

47 www.bmbf.de/de/12075.php [30.06. 2009].

Pflanzen. Ferner ist (iii) das Konzept der „Bioraffinerie“ im Gespräch, bei dem der Gentechnik-einsatz von entscheidender Bedeutung ist. Hierbei sollen pflanzliche Inhaltsstoffe für die energetische Nutzung quasi maßgeschneidert werden (z. B. direkte Verwendung als Biodiesel). Denkbar ist auch eine Doppelnutzung, bei der Inhaltsstoffe der Pflanze für die Industrie hergestellt werden und man den Rest der Pflanze energetisch nutzt (Meyer et al., 2007).

Bei der Verwirklichung dieser Ansätze spielen die wachsenden Kenntnisse über die Funktion pflanzlicher Gene und über physiologische und Entwicklungsprozesse eine wichtige Rolle. Mögliche Ansatzpunkte mit Blick auf die Steigerung der Biomassebildung und Ertragsbildung sind (Sinclair et al., 2004; Ragauskas et al., 2006):

- ▶ erhöhte Photosynthese; optimierte Photoperiode; optimierte Kronen-/Blattarchitektur;
- ▶ Pathogenresistenzen; Toleranz gegenüber abiotischem Stress (z. B. Kälte- und Trocken-toleranz);
- ▶ Blütensterilität;
- ▶ regulierbare Dormanz, verzögerte Blattalterung;
- ▶ bessere Kohlenstoff-Verteilung (z. B. bei Bäumen Veränderung des Stammdurchmessers relativ zum Höhenwachstum);
- ▶ Veränderung der photomorphogenetischen Reaktionen (Phytochromsystem);
- ▶ Reduktion des Wurzelwachstums: Maximierung der oberirdischen Biomasse; optimierte Stickstoffaufnahme und -nutzung
- ▶ leicht prozessierbare Lignocellulose (Cellulose, Hemicellulose, Lignin);
- ▶ zielgerichtete stoffliche Veränderung der Biomasse;
- ▶ Produktion wertgesteigerter Chemikalien.

5.4.2 Plant Made Pharmaceuticals (PMP)

Derzeit erfolgt die Nutzung der Gentechnik für die Produktion von Arzneimitteln fast ausschließlich⁴⁸ im geschlossenen System (Fermentern). Die Gewinnung von Arzneistoffen aus Pflanzen wird seit Jahrtausenden betrieben und auch die Gentechnologie erlaubt in diesem Feld

⁴⁸ Eine Ausnahme ist Antithrombin aus einer transgenen Ziege, das als erstes Arzneimittel aus einem transgenen Tier 2006 in der EU die Zulassung erhielt.

verschiedene Anwendungen. Ganz überwiegend wird in experimentellen Arbeiten die Produktion von medizinisch relevanten Proteinen (bzw. Peptide) in Pflanzen (Biopharmazeutika) verfolgt. Diesen Stoffen werden eine wachsende therapeutische Bedeutung und ein steigender Weltmarktanteil prognostiziert (Sauter/Hüsing, 2005).

Neben gv-Pflanzen eignen sich prinzipiell auch Verfahren der transienten Expression für eine heterologe Proteinproduktion (siehe Kapitel 2.2.5) Eine Zusammenstellung von Brian Marshall (2006)⁴⁹ zum Stand der Entwicklung von PMP sowie in Pflanzen hergestellten technischen Enzymen (Plant-made industrial enzymes, PMIP) kommt zu folgenden Aussagen: (i) Die experimentellen Anbauflächen von Pflanzen mit PMP betrug in den Jahren 1995 bis 2004 jeweils unter etwa 300 Hektar. (ii) Die prognostizierten Anbauflächen für PMP-Pflanzen wird auch bei 40 zugelassenen Produkten mit einem Marktwert von je 1 Milliarde US\$ insgesamt 15.000 Hektar nicht überschreiten. (iii) Dagegen haben PMIP Pflanzen zumindest mittelfristig das Potenzial, größere Anbauflächen einzunehmen. Insgesamt lässt sich festhalten, dass der Anbau von PMP- und PMIP-Pflanzen auch in absehbarer Zukunft wesentlich weniger landwirtschaftliche Fläche in Anspruch nehmen wird, als die Kultivierung von Pflanzen (auch gentechnisch modifizierten) für die Lebensmittel-, Futtermittel- oder Faserproduktion.

Derzeit werden PMP für alle bedeutenden Erkrankungen entwickelt, inklusive Alzheimer Erkrankung, Krebs, Nierenerkrankungen, Cystische Fibrose, Fettleibigkeit und viele mehr (Marshall, 2006).⁵⁰ Von den insgesamt 14.066 bis Ende 2003 weltweit gestellten Freisetzungsanträgen für gv-Pflanzen betrafen lediglich 186 PMP (1,3 %); davon kamen 109 aus den USA, 52 aus Kanada und 25 aus Mitgliedsländern der EU (Sauter/Hüsing, 2005:107).⁵¹ Verschiedene PMP befinden sich in der klinischen Prüfung, gegenwärtig besitzt jedoch kein PMP die Zulassung als Arzneimittel für den Menschen.

Die Herstellung in Pflanzen könnte zwar theoretisch eine kostengünstige Produktion in großen Mengen erlauben. Allerdings dürfte der Anbau wegen der erforderlichen Sicherheitsauflagen in erster Linie in Gewächshäusern erfolgen, zumal die erforderlichen Produktionsflächen für ein einzelnes Arzneimittel relativ gering sein werden (Sauter/Hüsing, 2005).

49 www.molecularfarming.com/PMP-and-PMIP.html [30.06.2009].

50 www.cpmp2005.org/Plants.aspx [30.06.2009].

51 Der Indikator GG-02 zeigt den Stellenwert von PMP bei Freisetzungsversuchen in Deutschland.

5.4.3 Chemical Genetics/Small Molecules

Neben einer kontinuierlichen Expression (meist unter der Kontrolle des Blumenkohl Mosaik Virus 35S-Promotors) werden weiterhin Systeme entwickelt, die eine gezielte Induktion der Expression durch externe Applikation von chemischen Substanzen erlauben. Ein umfangreicher Übersichtsartikel dazu wurde von Moore et al. (2006) verfasst.

Mit Hilfe niedermolekularer Substanzen, so genannter Small Molecules, können die Eigenschaften von Proteinen modifiziert werden. Mittels multiparalleler Screeningverfahren lassen sich aus umfangreichen Substanzbibliotheken solche Substanzen ermitteln, die bestimmte Proteine in ihren Aktivitäten modifizieren, das heißt beispielsweise diese aktivieren oder inhibieren. Nach erfolgreicher Identifizierung verwendbarer Substanzen können das bindende Protein bestimmt und die molekulare Auswirkung zum Beispiel auf der Genebene ermittelt werden.

Durch geeignete Substanzen lassen sich auch ganze physiologische Prozesse beeinflussen: Wenn Pflanzen beispielsweise durch Umweltstress wie zum Beispiel Trockenheit in ihrem Wachstum gehindert sind, könnte durch Sprühen geeigneter chemischer Verbindungen die Widerstandsfähigkeit der Pflanzen verbessert werden.

Solche Anwendungen sind auch dann anwendbar, wenn die behandelten Pflanzen nicht gentechnisch modifiziert sind. Verwandte Technologien sind seit Jahrzehnten etabliert und weit verbreitet. Gleichwohl bauen diese neue Verfahren auf den Erkenntnissen der molekularbiologischer Forschung bei Pflanzen auf.

5.5 Sicherheitsabschätzung

Generell benötigen alle gentechnisch veränderten Pflanzen in der EU eine Zulassung, wenn sie als Lebensmittel genutzt werden sollen. Während des Zulassungsverfahrens werden alle derzeit wissenschaftlich bekannten Gesundheits- und Umweltrisiken von der European Food Safety Agency (EFSA) überprüft. Da hinsichtlich der Pflanzenart und des Insertionsortes der transferierten DNA gravierende Unterschiede existieren, wird jede einzelne gv-Pflanze separat begutachtet.⁵²

52 Der Indikator GG-11 zeigt den öffentlichen Ausgaben für die Risikoforschung in Deutschland.

5.5.1 Gesundheitliche Effekte

Die Abschätzung möglicher gesundheitlicher Gefährdungen erfolgt durch vergleichende Analysen, bei der eine gv-Pflanze mit der unveränderten Ausgangspflanze verglichen wird (Prinzip der substantiellen Äquivalenz). Diesem Vorgehen liegt zu Grunde, dass eine absolute Sicherheit bei Lebensmitteln nicht möglich ist: Viele traditionelle Lebensmittelpflanzen enthalten toxische, allergene oder unverträgliche Substanzen; gleichzeitig haben die Menschen langjährige Erfahrung im sicheren Umgang mit ihnen entwickelt.

5.5.1.1 Abschätzung der Allergenität, Toxizität, sekundären Effekte und Antibiotika-Resistenzen

Allergenität

Im Rahmen der Zulassung von gv-Pflanzen wird überprüft, inwieweit Proteine, die durch den Transfer von DNA in der Pflanze neu gebildet werden, Allergien auslösen können. Prinzipiell ist jedes Protein in der Lage, Allergien auszulösen. Das Auftreten einer Allergie hängt neben der aufgenommenen Menge und Stabilität des Proteins von der genetischen Disposition des Betroffenen ab. Aufgrund des Fehlens direkter Testmethoden muss man bei der Sicherheitsabschätzung auf indirekte Untersuchungen zurück greifen (z. B. Vergleich mit Eigenschaften bekannter Allergene, Abbaubarkeit in Verdauungsstudien). Hierbei wird ein mehrstufiges Protokoll verwendet, das dem jeweiligen aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst wird (EFSA, 2006).

Toxizität

Ebenfalls wird in der Zulassung untersucht, inwieweit das neu gebildete Protein toxische Wirkungen aufweist. Hierzu gehört unter anderem ein Abgleich der DNA-Struktur mit der Sequenz bekannter toxischer Proteine (Sequenz-Homologien), sowie die Kontrolle möglicher post-translationaler Veränderungen des Proteins. Zur Sicherheitsabschätzung gehört außerdem eine Reihe von spezifischen Toxizitätstests in Tierversuchen, die ursprünglich für Pestizide und Zusatzstoffe entwickelt wurden.

Sekundäre Effekte

Neben dem neu eingeführten Protein werden auch mögliche Veränderungen in der Zusammensetzung der pflanzenspezifischen Makro- und Mikronährstoffe analysiert, die über

die Variationsbreite hinausgehen, die aufgrund unterschiedlicher Anbaubedingungen (Boden, Wetter, etc.) auftreten. Grundlage sind Consensus-Dokumente der OECD (2007), die die natürliche Variationsbreite für die Hauptinhaltsstoffe bei wichtigen Nahrungsmittelpflanzen auflisten.

Veränderungen bei bestimmten Inhaltsstoffen sollen Hinweise auf unbeabsichtigte Modifikationen im Stoffwechsel der Pflanze geben. Solche können auftreten, wenn transferierte Proteine den Stoffwechsel der Pflanze verändern oder falls die Insertion der neuen DNA die ursprüngliche Pflanzen-DNA an Stellen unterbricht, die den Stoffwechsel regulieren. Eine Veränderung der DNA-Struktur kann über Positionseffekte außerdem indirekte Wirkungen auf den Stoffwechsel mit sich bringen, denn Gene stellen keine vollständig selbständigen Einheiten innerhalb des Genoms dar, sondern werden in ihrer Aktivitäten durch benachbarte Abschnitte gesteuert. Pleiotrope Effekte können auftreten, wenn ein Gen nicht nur ein einziges, sondern gleichzeitig verschiedene Merkmale beeinflusst.

Antibiotika-Resistenzen

Ein gesondertes Thema bilden die Antibiotikaresistenzgene, die als so genannte Markergene übertragen werden. Das theoretische Gesundheitsrisiko geht nicht direkt durch diese Gene aus, sondern durch eine verstärkte Verbreitung von Antibiotikaresistenzen: Durch einen horizontalen Gentransfer könnten die Antibiotikaresistenzgene auf Bodenbakterien und auf Bakterien übertragen werden, die Krankheiten auslösen. Obwohl die Häufigkeit eines solchen Gentransfers als sehr niedrig eingeschätzt wird, sind vorsorglich nur jene Antibiotikaresistenzgene in gv-Sorten zugelassen, die für die Medizin ohne Bedeutung sind. Eine Möglichkeit, die Marker nach erfolgreicher Transformation wieder zu entfernen, bietet der Ansatz der homologen Rekombination (siehe Kapitel 2.2.4).

5.5.1.2 Bewertung der derzeitigen Sicherheitsabschätzung

Während der europäische Gesetzgeber und die für die Sicherheitsbewertung zuständige EFSA die gegenwärtigen Untersuchungsverfahren zur Toxizität und Allergenität als angemessen und ausreichend erachten, werden von anderer Seite eine Reihe von Kritikpunkten erhoben. Gefordert werden unter anderem ein grundsätzlich anderes Risikomodell, das die Interaktionen auf allen Ebenen der Pflanze erfasst (Leitzmann, 2005), Langzeittests (720-Tage), wie sie bei der

Zulassung von Pflanzenschutzmitteln vorgesehen sind (Zarzer, 2006), oder die Durchführung unabhängiger Studien (Traavik/Heinemann, 2005).

Andererseits ist mit Blick auf die Mutagenesezüchtung die Verhältnismäßigkeit bereits der gegenwärtig einzuhaltenden Zulassungs-Standards zu hinterfragen, da hier Veränderungen des Pflanzengenoms mit Hilfe mutagener Substanzen per Zufall ausgelöst werden und Sekundäreffekte ebenso wahrscheinlich wie bei transgenen Pflanzen auftreten können. Weltweit wurden in den vergangenen 70 Jahren mit dieser Methode über 2.300 Sorten entwickelt (Ahloowalia, 2004), die weder hinsichtlich der vorliegenden Mutationen molekular charakterisiert noch auf Sekundäreffekte untersucht wurden.

Auch die EFSA und ihre Mitglieder stehen in der Kritik, nicht ausreichend kritisch gegenüber der Industrie zu agieren, weil ihre bisherigen Empfehlungen hinsichtlich einer Zulassung der zur Überprüfung anstehenden gv-Sorten immer positiv ausgefallen sind. Derartige Vorwürfe sind als stark politisch motiviert zu bezeichnen, da allein das Ergebnis der wissenschaftlichen Bewertung in Frage gezogen wird, statt der wissenschaftlichen Qualität der Expertise eine konkrete Fehlerhaftigkeit nachzuweisen.

5.5.1.3 Aktuelle Fälle in der öffentlichen Diskussion

Insektenresistente Erbsen mit einem alpha-Amylase-Inhibitor aus Bohnen

Bei Versuchen am Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization (CSIRO) in Canberra, Australien, wurde eine gentechnisch veränderte Erbse hergestellt, welcher ein Gen für ein Protein aus Bohnen transferiert wurde, die resistent gegenüber den Larven des Gemeinen Erbsenkäfers *Bruchus pisorum* sind. Die gentechnisch veränderten Erbsen waren im Feldversuch nahezu komplett resistent gegenüber den Larven des Erbsenschädlings. Das transferierte Protein, ein alpha-Amylase-Inhibitor, blockiert das Enzym alpha-Amylase, das für die Stärkeverdauung des Käfers notwendig ist.

Parallel zu den Feldversuchen wurden Versuche zur Sicherheitsabschätzung als Lebens- und Futtermittel durchgeführt. Hierbei zeigten sich überraschend allergische Reaktionen bei den Versuchstieren (Prescott et al., 2005), obwohl das in Bohnen gebildete Protein keine dieser Reaktionen hervorrief. Die weiteren Untersuchungen an den gv-Sorten ergaben, dass der alpha-Amylase-Inhibitor in Erbsen ein anderes Glykosylierungsmuster (Länge und Zusammensetzung der Zuckerketten am Protein) aufwies, als das in Bohnen gebildete Protein, und dass diese

Veränderungen für eine Allergie auslösende Wirkung verantwortlich zu sein schienen (CSIRO Plant Industry, 2005). Die weitere Entwicklung dieser gentechnisch veränderten Erbse wurde daraufhin eingestellt.

Gentechnikkritiker, wie Friends of the Earth, sahen in den Ergebnissen eine Bestätigung der Unvorhersehbarkeit möglicher Wirkungen von GVO und der Lücken in der Sicherheitsabschätzung, da diese von den australischen Forschern durchgeführten aufwändigen Untersuchungen nicht für alle gv-Pflanzen vorgeschrieben sind (Greenpeace 2005; Friends of the Earth, 2006).

Die Forscher selber sahen es als ein Beispiel für eine gut funktionierende Sicherheitsabschätzung. Eine Forderung nach einem umfangreichen Sicherheitsabschätzungspaket für alle gentechnisch veränderten Pflanzen sei unsinnig. Die Tests zur Sicherheitsabschätzung müssten auf den jeweiligen Einzelfall zugeschnitten sein (CSIRO Plant Industry, 2006).

In Europa wurde bisher keine Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen beantragt, die ein neues, glykosyliertes Protein enthielten. Es wird aber vermutet, dass die Veränderungen in der Struktur des neuen Proteins sowie seine Stabilität gegenüber der Verdauung ebenfalls zur Einschätzung als potenzielles Allergen geführt hätten (GMO compass, 2006).

Langzeitfütterungstests mit dem gv-Mais MON863

Der gentechnisch veränderte Mais MON863 ist seit 2001 in den USA für den Anbau zugelassen und darf seit 2006 in die EU importiert und für Lebens- und Futtermitteln genutzt werden (Agbios, 2006). Er enthält das Gen für das Bt-Toxin Cry3Bb1, das eine Resistenz gegenüber dem Maiswurzelbohrer vermittelt. Für die Zulassung in der EU legte die Firma Monsanto verschiedene Studien vor, eine davon zusätzlich zu den Unterlagen für die US-Zulassung (90-Tage subchronischer Toxizitätstest an Ratten; Hammond et al., 2006). Auf dieser Basis erstellte die Europäische Lebensmittelbehörde ein Gutachten zum Verzehr von Mais MON863 und kam zu dem Ergebnis, dass keine Sicherheitsbedenken bestehen (EFSA, 2004).

Schon vor der Zulassung von MON863 in Europa hatte es Diskussionen über die Interpretation der Daten aus der Fütterungsstudie an Ratten gegeben. Mehrere Mitgliedsstaaten äußerten Kritik, da es im Blutbild der mit MON863 gefütterten Tiere zu statistisch auffälligen Abweichungen gekommen sei (EFSA, 2007). Im März 2007 wurden erneut Zweifel an der

gesundheitlichen Unbedenklichkeit des gv-Mais MON863 geäußert: In einer von Greenpeace finanzierten Studie werteten französische Wissenschaftler die Unterlagen aus den Fütterungsversuchen, die im Vorfeld der Zulassung von Monsanto durchgeführt wurden, statistisch erneut aus. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, dass es zu signifikanten Veränderungen an Leber und Nieren der mit MON863 gefütterten Versuchstiere gekommen sei (Séralini et al., 2007). Die Experten der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit hatten diese Auffälligkeiten als biologisch nicht relevant eingestuft, da sie sich im Rahmen normaler biologischer Streuung bewegten (EFSA, 2004).

Nach Veröffentlichung der statistischen Untersuchungen durch Séralini und Mitarbeiter setzte die EFSA eine weitere Expertenkommission ein, die die Ergebnisse von Séralini bewerten und eine zusätzliche statistische Analyse der Versuchsergebnisse durchführen sollte. Auch die Auswertung durch diese EFSA-Kommission kam zu dem Ergebnis, dass die gefundenen Unterschiede biologisch nicht relevant seien, da sie bei den untersuchten Ratten weder dosis- noch geschlechtsabhängig Grundsätze der Abschätzung möglicher gesundheitlicher Wirkungen gentechnisch veränderter Organismen aufgetreten seien. Sie befürwortete jedoch die Entwicklung eines harmonisierten Verfahrens zur statistischen Auswertung von Fütterungsstudien (EFSA, 2007).

Generell zeigt dieser Fall die Schwierigkeiten bei der Durchführung von Toxizitätsstudien, wenn ganze Lebensmittel an Stelle isolierter Proteine verfüttert werden. Ganze Lebensmittel können nur schwer in hohen Konzentrationen verfüttert werden, ohne dass es zu Verschiebungen im Gehalt an Makro- und Mikronährstoffen im Vergleich zur Normaldiät kommt (König et al., 2004).

Langzeitfütterungsstudie für Mais NK603 x Mon810

Eine Studie im Auftrag des österreichischen Ministeriums für Gesundheit, Familie und Jugend (BMGFJ), die im November 2008 vorgestellt wurde,⁵³ sorgte mit der Schlagzeile für öffentliche Aufmerksamkeit, dass gv-Mais Einfluss auf die Reproduktionsrate von Mäusen haben könne.

Im Rahmen der Studie wurden Langzeitfütterungsversuche über mehrere Generationen durchgeführt, um mögliche Effekte auf Mäuse zu untersuchen. Dabei wurden drei Versuchsdesigns angewendet: Eine Multigenerationenstudie, die Methode fortlaufender Zucht und ein

53 <http://bmgfj.cms.apa.at/cms/site/standard.html?channel=CH0810&doc=CMS1226492832306> [30.06. 2009].

Lebensdauerversuch. Gefüttert wurden die Mäuse mit einer Testdiät aus 33 % Maisanteil der gv-Maissorte NK603 x Mon810, einer Kreuzung aus einem herbizid- und einem insektenresistenten Mais, für die in der EU eine Zulassung zum Anbau gestellt wurde. Die Ergebnisse zeigten keine Unterschiede bei Lebensdauer, Futteraufnahme und Gewichtsentwicklung der erwachsenen Tiere. Allerdings nahm in den Multigenerationsversuchen (vier Generationen) die Zahl der Würfe und der Nachkommen bei fortlaufender Zucht in der Futtergruppe mit dem gv-Mais stärker ab, als in der Kontrollgruppe.⁵⁴

Bei der Studie handelte es sich um eine Einzelfallprüfung, deren Ergebnisse keinesfalls direkt auf den Menschen übertragen werden können. Nach Aussage des Autors der Studie, Prof. Zentek von der Veterinärmedizinische Universität Wien, ist eine Absicherung dieser vorläufigen Ergebnisse durch weitere Studien dringend erforderlich. Bislang wurde die Studie lediglich als Forschungsbericht veröffentlicht, die Veröffentlichung in einem anerkannten wissenschaftlichen Fachjournal und die wissenschaftliche Prüfung der Daten stehen noch aus.^{55 56}

5.5.2 Ökologische Effekte

Ökologische Zusammenhänge sind aufgrund ihrer Komplexität sehr schwierig und nicht vollständig ex ante abzuschätzen; dies gilt allerdings nicht nur für gv-Sorten, sondern für alle technischen Innovationen in den offenen Agrarsystemen. Da in Deutschland und Europa bislang kaum gv-Sorten kommerziell abgebaut werden, liegen entsprechend wenige Erkenntnisse über deren ökologischen Wirkungen vor. Das Gros der Untersuchungen bilden somit Laborstudien und Feldversuche.⁵⁷

5.5.2.1 Auskreuzung und Nicht-Ziel-Organismen

Ausnahmslos muss für jede gv-Pflanze vor ihrer Zulassung zum Anbau eine ökologische Risikoabschätzung als Einzelfallprüfung durchgeführt werden (Case-by-Case-Prinzip).

54 www.ages.at/ages/ueber-uns/presse/pressemitteilungen/klarstellung-zu-neuen-erkenntnissen-zur-fuetterung-mit-gvo-mais [30.06.2009].

55 www.biosicherheit.de/de/aktuell/665.doku.html [30.06.2009].

56 www.transgen.de/aktuell/995.doku.html [30.06.2009].

57 Weitere Informationen bei Hucho et al. (2005:324–334). Unter: <http://edoc.bbaw.de/oa/books/reOprSYjxMPxA/PDF/25Go1yDTnpsqk.pdf> [30.06.2009].

Schrittweise werden dabei Daten auf einer hohen Sicherheitsstufe gesammelt und bewertet, bevor die Arbeiten auf einer niedrigeren Sicherheitsstufe weiter geführt werden dürfen (Step-by-Step-Prinzip). So erfolgt das Ausbringen einer gv-Pflanze zunächst in geschlossenen Systemen (Gewächshaus) und dann räumlich und zeitlich begrenzt unter besonderen Auflagen im Freien (Freisetzungsversuche). Nach der Zulassung einer gv-Pflanze ist in der EU außerdem ein Nachzulassungsmonitoring vorgeschrieben, das ermöglichen soll, unbekannte langfristige Auswirkungen des Anbaus der gentechnisch veränderten Sorte aufzudecken. Ökologische Schäden können theoretisch auf unterschiedliche Weise auftreten:⁵⁸

▶ **Fitness-Vorteil nach Auswilderung oder Auskreuzung:** Eine gv-Pflanze könnte erstens selbst invasiven Charakter besitzen, das heißt, durch Samen auswildern und eine Pflanzengesellschaft in Ökosystemen außerhalb des Agrarökosystems dominieren oder hier andere Arten verdrängen. Zweitens kann das mit Hilfe der Gentechnik übertragene Merkmal auf verwandte Wildarten auskreuzen (vertikaler Gentransfer) und die Nachkommen erhalten damit möglicherweise wie im ersten Fall einen Fitness-Vorteil.⁵⁹ Drittens besteht theoretisch die Möglichkeit, dass das transgen-vermittelte Merkmale über Bodenbakterien auch auf nicht-verwandte Pflanzen übertragen werden (horizontaler Gentransfer). Denkbar ist außerdem, dass aufgrund einer Übertragung des transgen-vermittelten Merkmals (z. B. Herbizidtoleranz) Pflanzen invasives Potenzial im Agrarökosystem entwickeln, das heißt hier als Unkräuter zu einem Problem für die Landwirte werden.

▶ **Schädigung von Nicht-Ziel-Organismen:** Sofern die gv-Pflanze ein Toxin produziert, das Schädlinge tötet (Schädlingsresistenz), ist zu untersuchen, inwieweit neben dem Zielorganismus andere Organismen betroffen sind, die beispielsweise den Pollen oder Pflanzenteile fressen. Dieses Problem stellt sich auch außerhalb des Ackerbereichs, wenn Pollen, die das Toxin ausprägen, durch Wind oder Bienen ausgetragen werden. Wie beim Fitness-Vorteil kann ein Gen, welches das Toxin codiert, über einen vertikalen oder einen horizontalen Gentransfer auf andere Pflanzen übertragen werden. Diese besäßen dann zwar keinen direkten Selektionsvorteil,

⁵⁸ Gesamtübersicht unter: www.biosicherheit.de/de/fokus [30.06.2009].

⁵⁹ Einen Überblick über die Faktoren, die die Auskreuzungswahrscheinlichkeit beeinflussen, bieten Messeguer et al. (2006).

könnten aber selbst wieder Organismen mit dem Toxin schädigen – theoretisch wäre das Problem damit um ein Vielfaches multipliziert.

Die beschriebenen Szenarien kennzeichnen höchst unterschiedlicher Wahrscheinlichkeiten: Einerseits gilt ein horizontaler Gentransfer unter natürlichen Bedingungen als extrem unwahrscheinlich (Conner et al., 2003); sollte er auftreten, hieße dies nicht automatisch, dass damit das ökologische Gleichgewicht verändert wäre. Bereits die Verwilderung von Nutzpflanzen gilt in den meisten Fällen als unwahrscheinlich, da die angebauten Sorten spezifisch für die Bedingungen der Agrarbausysteme gezüchtet wurden, die außerhalb nicht gegeben sind. Andererseits haben einige Nutzpflanzen das Potenzial zu wildern. So ist seit längerem bekannt, dass Raps auswildern kann, in Europa viele verwandte Arten als Kreuzungspartner aufweist und zudem einen Pollen besitzt, der mit dem Wind über weite Entfernungen ausgetragen wird (Norris/Sweet, 2002). Zwar wäre eine Auswilderung, eine Auskreuzung oder ein Pollenaustrag noch nicht gleichzusetzen mit einer konkreten Beeinträchtigung von Tier- oder Pflanzenpopulationen, jedoch wäre eine solche Wirkung bei Raps wahrscheinlicher als bei Pflanzen, deren Potenzial zur Auswilderung oder Auskreuzung geringer ist. Bei Mais, für den als einzige Nutzpflanze in Deutschland auch gv-Sorten zugelassen sind, existieren in Europa keine verwandten Arten; allerdings besteht das Auskreuzungsrisiko in seiner Herkunftsregion Mittelamerika.⁶⁰

Auch hinsichtlich der Möglichkeit der Schädigung von Nicht-Ziel-Organismen existiert eine Vielzahl von Untersuchungen. Hier ist die Differenzierung zwischen Labor- und Freilandstudien angezeigt, da (beispielsweise vom Bt-Toxin) tangierte Organismen in der Natur alternative Nahrungsquellen besitzen, auf die sie ausweichen können, oder es existieren Refugien, über die Populationen ausgeglichen werden können. Möglich sind direkte Wirkungen des Toxins auf Nicht-Ziel-Organismen oder indirekte durch einen Domino-Effekt, zum Beispiel wenn in Folge des Wegfalls des Schädlings dessen natürlichen Fressfeinde ebenfalls abnehmen (Jasinski et al., 2004). Solche komplexen ökologischen Wechselbeziehungen versucht die britische Farm Scale Evaluations aufzuzeigen. Die Studie untersucht hierzu diverse herbizidtolerante gv-Pflanzen in einem umfangreichen Freilandversuch und zeigt den Rückgang von Nutzinsekten sowie von Vögeln, die sich normalerweise von den Samen der dezimierten Wildkräuter ernähren (Firbank

60 Weitere Informationen unter: www.biosicherheit.de/de/archiv/2002/104.doku.html; www.biosicherheit.de/de/raps/umwelt/187.doku.html [30.06. 2009].

et al., 2003). Eine aktuelle Vergleichsstudie dokumentiert, dass im Falle von Bt-Pflanzen die Effekte auf die Artenvielfalt teilweise sogar geringer ausfallen, als beim konventionellen Anbau mit Insektiziden (Marvier et al., 2007).

Ebenfalls ein Gegenstand von Untersuchungen ist die Wirkung von Bt-Toxinen auf die Bodemmikrobiologie.⁶¹ Besondere öffentliche Aufmerksamkeit genießen ferner mögliche Negativeffekte auf Bienen. Eine Meta-Studie von 25 Untersuchungen (Duan et al., 2008) kommt zu dem Schluss, dass die in gv-Pflanzen eingesetzten Bt-Toxine (cry-Proteine) keine negativen Wirkungen auf Bienen zeigen. Diese Untersuchung widerspricht einer früheren Studie aus Deutschland, die hohe Konzentrationen von Bt-Pollen (CryIAb) aus gv-Mais mit einer gesteigerten Anfälligkeit der Bienen für Krankheitserreger in Verbindung bringt (Kaatz, 2007).

Die Gentechnologie selbst bietet einen Weg, möglichen Problemen vorzubeugen: Gearbeitet wird unter anderem an Pflanzen, die das Bt-Toxin auf bestimmte Pflanzenteile beschränken, so dass beispielsweise kein Bt-Toxin mehr im Pollen enthalten ist.

5.5.2.2 Anbaupraxis

Für die Bewertung ökologischer Wirkungen ist außerdem der Blick auf die landwirtschaftliche Anbaupraxis wichtig. Gv-Sorten können – wie auch die ohne Gentechnikeinsatz gewonnenen Sorten – ökologische Auswirkungen haben. Die Frage, ob diese Auswirkungen beim Anbau von gv-Sorten größer sind, wird oft erst in der realen Praxis entschieden. Zwar können bestimmte landwirtschaftliche Praktiken möglicherweise überhaupt erst deswegen realisiert werden beziehungsweise sind erst dann wirtschaftlich lukrativ, weil aufgrund des Gentechnikeinsatzes bestimmte Sorten zur Verfügung stehen. Diese ökologischen Wirkungen können jedoch auch dann auftreten, wenn die Sorten mit den gleichen Anbaueigenschaften ohne Gentechnikeinsatz entwickelt wurden, oder wenn generelle wirtschaftliche Faktoren den Ausschlag geben, Landwirtschaft in sensiblen Gebieten zu betreiben (z. B. im Gebieten des tropischen Regenwaldes). Die Differenzierung von speziellen, unmittelbar durch den Gentechnikeinsatz bedingten Effekten auf der einen Seite und Effekten im praktischen Anbau auf der anderen ist auch deswegen wichtig, weil das Potenzial der Gentechnologie über die derzeit realisierten Anwendungen hinaus reicht.

61 Weitere Informationen bei Hucho et al. (2005:324–326). Unter: <http://edoc.bbaw.de/oa/books/reOpr5YJxMPxA/PDF/25Go1yDTnpsqk.pdf> [30.06.2009].

Bestimmte mit Hilfe der Gentechnik vermittelte Merkmale können das Potenzial für positive ökologische Effekte aufweisen und gleichzeitig das Potenzial für problematische Anwendungen in der Praxis besitzen. So führt der Anbau herbizidtoleranter Sorten in den USA nicht zu einer Verringerung sondern zu einer Steigerung des Herbizideinsatzes – unter anderem sind entsprechende gv-Sorten im Anbau leichter zu handhaben, da unter anderem durch den Einsatz eines Totalherbizids das ansonsten erforderliche Unterpflügen der Unterkräuter entfallen kann (Gómez-Barbero/Rodríguez-Cerezo, 2006).

Gleichzeitig sind die verwendeten Herbizide (Glyphosat und Glufosinat) hinsichtlich ihres Umweltverhaltens (Toxizität, Persistenz, etc.) positiver als jene in der konventionellen Landwirtschaft eingesetzten Herbizide, die sie ersetzen.⁶²

Der großflächige Anbau von Pflanzen mit demselben Bt-Toxin oder der großflächige Einsatz desselben Herbizids kann zudem den Selektionsdruck und damit das Auftreten von resistenten Unkräutern⁶³ beziehungsweise Schädlingen⁶⁴ steigern. Möglicherweise treten statt der erfolgreich bekämpften Schädlinge, andere, vorher unbedeutende Schädlinge vermehrt auf (Bennett, 2005).⁶⁵ Die Problematik der Resistenzbrechung bei schädlingsresistenten Pflanzen ist bekannt. Ihr wird dadurch begegnet, dass US-Landwirten, die diese Pflanzen anbauen, verpflichtend vorgeschrieben wird, Areale ohne schädlingsresistente Pflanzen anzubauen, die als Refugien dienen sollen. Offen bleibt dabei prinzipiell, ob diese Regeln ausreichen oder in der Praxis eingehalten werden.

Die reale Anbaupraxis entscheidet außerdem, inwieweit sich die Vielfalt der eingesetzten Sorten, der angebauten Nutzpflanzenarten oder der Fruchtfolgen verändert. Diese Probleme sind aus dem konventionellen Intensivanbau bekannt und könnten durch gegenwärtig angebotene gv-Sorten noch verschärft werden. Die Möglichkeiten der Gentechnologie könnten allerdings zugleich zukünftig dabei helfen, diesen Problematiken zu begegnen – zum Beispiel durch den Transfer von Genen nicht-verwandter Arten zur Erhöhung der Sortenvielfalt oder durch die schnellere Entwicklung neuer resistenter Sorten.

62 Mögliche ökonomische und ökologischer Vorteile werden ausführlich im Supplement zum Gentechnologiebericht erörtert, Müller-Röber et al. (2007).

63 Nach Benbrook (2004) sind resistente Unkräuter ein Grund für den wachsenden Einsatz selektiver Herbizide zusätzlich zum Einsatz der Totalherbizide, die mit den herbizidtoleranten gv-Sorten gekoppelt sind. Im Falle insektenresistenter Bt-Pflanzen hingegen sind keine massiven Resistenzen bei den Schädlingen aufgetreten.

64 Um den Schädlingsdruck zu mindern und eine schnelle Resistenzbildung zu verhindern, darf in den USA nur auf 80 % einer Anbaufläche mit Bt-Mais angebaut werden, 20 % dienen als Refugium.

65 Bennett (2005) berichtet dies für Bt-Baumwolle in China, allerdings gab es in den Folgejahren hierzu keine weiteren Berichte.

Unterschiedlich bewertet wird außerdem, inwieweit resistente Unkräuter und Schädlinge primär ein ökologisches Problem darstellen oder es sich vielmehr primär um ein ökonomisches Problem handelt. Zwar müssten zu deren Bekämpfung zusätzliche Herbizide (Benbrook, 2004) oder Pestizide eingesetzt werden, was weitere nachteilige ökologische Effekte mit sich brächte. Allerdings wäre dann der Anbau der teureren gv-Sorten sehr schnell nicht mehr wirtschaftlich und die Landwirte stellen auf alternative, gegebenenfalls konventionelle Anbausysteme um. Das Problem wäre erst dann virulent, wenn Landwirte Einkommen dauerhaft einbüßen und nicht auf alternative Anbausysteme (andere Sorten, Nutzpflanzenarten, Pflanzenschutzmittel, etc.) ausweichen können.⁶⁶

5.5.2.3 Bewertungskonzepte

Im Fazit sind die Wichtigkeit einer Einzelfallprüfung und die Fehlerhaftigkeit pauschaler Urteile zu betonen. Die ökologische Bewertung einer gv-Sorte hängt nicht nur vom transgenen Merkmal und der Pflanzenart sondern auch von der Anbauregion und der landwirtschaftlichen Praxis ab.

Bereits ohne den Anbau gv-Pflanzen stellt die Landwirtschaft per se einen massiven Eingriff in die natürliche Tier- und Pflanzenwelt dar. Dieser seit Jahrtausenden stattfindende Eingriff hat sich durch die Intensivlandwirtschaft in den letzten 50 Jahren deutlich verschärft und zum massiven Artenrückgang (Nutz- und Wildpflanzen) geführt. Die ökologische Beurteilung von gv-Sorten kann dementsprechend verschiedene Vergleichsebenen nutzen (Dale et al., 2002) und sich an der bestehenden konventionellen Landwirtschaft oder an den Zielsetzungen des ökologischen Landbaus orientieren. Übergeordnete Fragestellungen sind, inwieweit der Anbau einer gv-Nutzpflanzensorte natürliche Populationen beeinflusst (Skorupinski, 2004) und inwieweit sie ermöglichen, bestehende ökologische Probleme zu verringern, die die heutigen Landwirtschaftssysteme mit sich bringen. Bereits die Wahl der Bezugsebene ist umstritten (van den Daele, 1996), und die Bewertung der gv-Pflanzen variiert abhängig von der Bezugsebene.

Ein zusätzlicher Streitpunkt ist die Definition eines ökologischen Schadens. Geht man von der klassischen Formel „Eintrittswahrscheinlichkeit x Schadenshöhe“ aus, läge ein Schaden erst vor, wenn beispielsweise der Pollenaustrag so hoch ist, dass eine Wildpopulation nachweislich in ihrem Bestand sinkt. Vorstellbar wäre es im Sinne des Vorsorgeprinzips allerdings auch, den ökologischen Schaden bereits beim Auffinden der Pollen einer gv-Pflanze oder einer ausgewilderten gv-Pflanzen

66 Weitere Informationen hierzu im Supplement zum Gentechnologiebericht, Müller-Röber et al. (2007).

einen Schaden zu konstatieren, wenn theoretische, wissenschaftlich fundierte Belege über die potenzielle Gefährlichkeit der Pflanze vorliegen (BfN, 2008). Auf dieser Überlegung bauen Abstandsregeln des Anbaus von gv-Sorten gegenüber Naturschutzflächen auf. In beiden Konzepten spielt das Ziel, die Eintrittswahrscheinlichkeit zu senken, eine zentrale Rolle;⁶⁷ während das zweite Konzept jedoch eine Eintrittswahrscheinlichkeit nahe Null verlangt, besitzt das erste einen gewissen Spielraum bis hin zum realen Auftreten eines als geringfügig bewerteten Schadens.

5.5.3 Ausblick

Ende 2008 hat der EU-Umweltministerrat bekräftigt, bei der Zulassung von gv-Pflanzen nichts Grundsätzliches zu ändern. Ziel ist weiterhin, gv-Pflanzen „ohne unangemessene Verzögerungen“ zuzulassen (EU, 2008). Parallel sollen die derzeit angewandten Leitlinien zur Sicherheitsbewertung von gv-Pflanzen durch die EFSA überprüft und erweitert werden. Hierbei sollen mögliche Langzeiteffekte von gv-Pflanzen auf die Umwelt besser abgeschätzt werden und regionale Umweltbedingungen stärker Berücksichtigung finden. Weiterhin bleiben regionale Anbauverbote untersagt;⁶⁸ gentechnikfreie Regionen sind damit unverändert nicht rechtlich abgesichert; auch einzelne Bundesländer in Deutschland oder Österreich können entsprechende Regelungen nicht erlassen.

Zukünftige gv-Pflanzen werden möglicherweise den Streit über den Umfang der Sicherheitsüberprüfungen verschärfen. Statt wie zu Beginn der Herstellung transgener Pflanzen meist nur ein oder wenige Gene zu transferieren, werden zunehmend mehrere Gene übertragen. Bei solchen Eingriffen in die Physiologie der Pflanzen könnte die Wahrscheinlichkeit unerwarteter, nicht gewünschter Wirkungen im Stoffwechsel zunehmen (Stirn, 2007).

5.6 Problemfelder und Indikatoren im Bereich der grünen Gentechnologie

5.6.1 Darstellung der Problemfelder

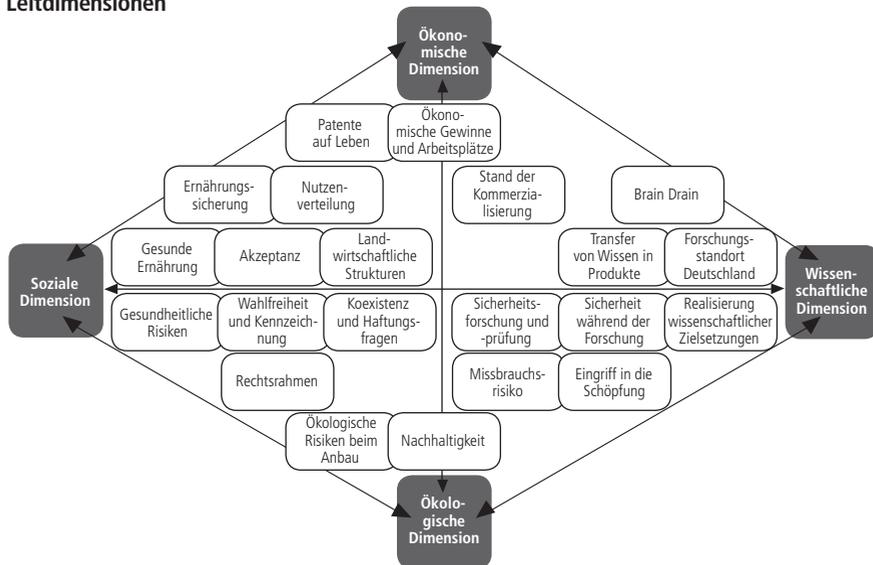
Das langfristige Monitoring der Arbeitsgruppe beinhaltet, Daten zu den vielfältigen Fragen und Aspekten aufzuarbeiten, die mit dem Thema grüne Gentechnologie direkt oder indirekt verbunden

⁶⁷ Vertiefende Darstellung zur Bewertung von Eintrittswahrscheinlichkeiten und daraus folgender Effekte (Andow/Hilbeck, 2004).

⁶⁸ www.transgen.de/aktuell/1001.doku.html [30.06.2009].

sind. Mittels eines Sets von Indikatoren soll eine systematische Erfassung bisweilen widersprüchlicher, oft unvollständiger oder zerstreuter Einzeldaten und Informationen zur grünen Gentechnologie erreicht werden. Der einzelne Indikator muss dabei in den Kontext einer übergeordneten Fragestellung gesetzt werden, damit er entsprechend seiner Aufgabenstellung funktionieren kann, der Beurteilung beziehungsweise Interpretation komplexer Sachverhalte zu dienen. Hierfür werden so genannte „Problemfelder“ definiert, deren genaue Charakterisierung in der Tabelle 1 dargelegt wird. Definiert wurden die einzelnen „Problemfelder“ sowohl aufgrund theoretischer Überlegungen als auch unmittelbar auf der Basis der öffentlichen Diskussionen. Nicht zu allen Problemfeldern lassen sich konkrete Daten finden oder passende Indikatoren erstellen. Umso wichtiger ist es, zumindest einen Gesamtüberblick über alle Problembereiche des Themengebiets grüne Gentechnologie zu gewinnen, um die einzelnen Problemfelder übergeordneten Dimensionen zuzuordnen. Dies leistet die Abbildung 5. Weitere Informationen zur methodischen Vorgehensweise beinhaltet die Einleitung (Kapitel 1).

Abbildung 5: Problemfelder zur grünen Gentechnologie im Spannungsfeld der Leitdimensionen



Quelle: Müller-Röber et al. (2007:112).

Tabelle 1: Problemfelder der grünen Gentechnologie in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

| Problemfeld (alphabetisch) | These (Beschreibung und Eingrenzung des Problemfeldes) | Indikatoren (Nicht für alle Problemfelder lassen sich Indikatoren finden, die es ermöglichen, das definierte Problemfeld quantitativ zu erfassen. Falls ein Ausmessen eines der Problemfelder mittels Indikatoren nicht möglich ist oder nicht die zu erfordernde Präzisierung erbringt, muss auf qualitative Beschreibungen zurück gegriffen werden.) |
|-------------------------------|--|--|
| Akzeptanz | Bei Endverbrauchern treffen die Produkte der grünen Gentechnik derzeit überwiegend auf Ablehnung. | Verbraucherakzeptanz der grünen Gentechnologie (GG-17) ¹⁾ Akzeptanz gentechnisch veränderter Pflanzen bei Landwirten (gentechnikfreie Regionen) (GG-18) ¹⁾ |
| | Worauf basieren ablehnende Voten? Worauf zustimmende? Welche Grenzen haben Aufklärung und Information als Strategie der Akzeptanzsteigerung? Warum wird gerade der Einsatz der Gentechnologie bei Lebensmitteln abgelehnt? | Akzeptanz gentechnisch veränderter Pflanzen bei Landwirten (geäußerte Zustimmung) (GG-19) ²⁾ Marktanteil gentechnisch veränderter Lebensmittel ³⁾ Anzahl als Lebens- und Futtermittel zugelassener gentechnisch veränderter Pflanzen (GG-20) ¹⁾ Werbemaßnahmen für gentechnisch veränderte Lebensmittel ³⁾ Marktanteil von Lebensmitteln mit der expliziten Kennzeichnung „gentechnikfrei“ ³⁾ |

| | | |
|---|--|---|
| Brain Drain | Die Abwanderung hochqualifizierter Wissenschaftler ins Ausland führt zu einer Schwächung des Wissenschaftsstandorts und damit mittelbar zur Schwächung des Wirtschaftsstandortes Deutschland. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| | Inwieweit verlassen hochqualifizierte Wissenschaftler das Land und welches ökonomisches Potenzial wird damit verspielt? | |
| Eingriff in die Schöpfung | Das Überspringen von Artgrenzen ist ein massiver Eingriff in die Natur bzw. Schöpfung. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| | Wo könnten bei der grünen Gentechnologie ethische Grenzen überschritten werden, bspw. beim Einsatz von Tier- und Humangen in Pflanzen? | |
| Ernährungssicherung | Eine wachsende Weltbevölkerung verlangt nach mehr Lebensmitteln bei gleichzeitig schrumpfenden Anbauflächen. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| | Kann der Einsatz der grünen Gentechnologie dazu beitragen, die Ernährungssicherung in der Welt zu verbessern? | |
| Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland | Für ein an Rohstoffen armes Land ist eine wissenschaftsbasierte Ökonomie von zentraler Bedeutung für die wirtschaftliche Prosperität und den gesellschaftlichen Wohlstand. | <p>Öffentliche Forschungsaufwendungen für die grüne Gentechnologie (GG-06) ¹⁾</p> <p>Ausgaben zur Forschung und Entwicklung in Deutschland (GG-07) ¹⁾</p> <p>Anteil der öffentlichen Forschungsaufwendungen für die grüne Gentechnologie an den Ausgaben des BMBF für Forschung und Entwicklung (GG-08) ¹⁾</p> <p>Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich grüner Gentechnologie (GG-09) ¹⁾</p> <p>Anzahl der Patentanmeldenden Unternehmen und öffentlichen Einrichtungen im Bereich grüner Gentechnologie (GG-10) ¹⁾</p> <p>Forschungsausgaben deutscher Saatgutunternehmen ³⁾</p> |
| | In welcher Weise werden die grüne Gentechnik und die dazugehörige Sicherheitsforschung in Deutschland gefördert? Wie sehen die institutionellen Wissenschaftsstrukturen in diesem Bereich aus? Wie sind Wissenschaftsstrukturen und Forschungsstand im internationalen Vergleich zu beurteilen? | |
| Gesunde Ernährung | In Deutschland stellen ernährungsbedingte Krankheiten ein wachsendes Problem dar, das hohe volkswirtschaftliche Kosten verursacht. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| | Inwieweit können gentechnisch veränderte Pflanzen zu einer gesunden Ernährung beitragen? Welche Käufergruppen nehmen die aus ihnen gewonnenen Lebensmittel tatsächlich als gesund wahr? Besteht die Möglichkeit, dass mögliche gesundheitliche Vorteile gegenüber möglichen gesundheitlichen Risiken in der öffentlichen Debatte dominieren? | |

| | | |
|---------------------------------------|--|---|
| <p>Gesundheitliche Risiken</p> | <p>In der öffentlichen Wahrnehmung werden gentechnisch veränderte Pflanzen, die als Lebensmittel verwendet werden, häufig mit gesundheitlichen Risiken (z. B. Allergenität) verbunden.</p> <p>Bestehen durch den Einsatz gentechnischer Verfahren in der Pflanzenzüchtung gesundheitliche Gefährdungen, die bei bisherigen Züchtungsverfahren bzw. bei konventionellen Lebensmitteln nicht oder nicht in derselben Intensität bestehen?</p> | <p>Anzahl der zurückgezogenen GVO-Genehmigungen aufgrund eines Nachzulassungsmonitorings ³⁾</p> |
| <p>Koexistenz und Haftungsfragen</p> | <p>Auf der Produzentenebene legen die Regelungen zur Koexistenz eine Kostenverteilung zwischen den Anbauformen bzw. Interessengruppen fest. Während die eine Seite möglichst ohne Auflagen und damit verbundene zusätzliche Kosten gv-Pflanzen anbauen will, fordert die andere Seite, vor wirtschaftlichen Nachteilen durch den Eintrag „fremder“ Gene geschützt zu werden.</p> <p>Inwieweit ist das Nebeneinander von einer Landwirtschaft mit gentechnisch veränderten Pflanzen auf der einen Seite und von konventioneller bzw. ökologischer Landwirtschaft auf der anderen möglich?</p> | <p>Flächenanteil des Ökolandbaus an der gesamten landwirtschaftlichen Nutzfläche (GG-16) ¹⁾</p> <p>Anteil und Anzahl an Betrieben des Ökolandbaus, die aufgrund des Nachweises von Transgenen ihre Erzeugnisse nicht als Ökoprodukte verkaufen konnten ³⁾</p> <p>Anzahl der Rechtsstreitigkeiten aufgrund von Vermischungen mit gentechnisch veränderten Material ³⁾</p> <p>Summe der Schadensersatzzahlungen im Bereich der grünen Gentechnologie ³⁾</p> <p>Anzahl der Mediationen zum Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen ³⁾</p> |
| <p>Landwirtschaftliche Strukturen</p> | <p>Als Teil des technischen Fortschritts verschärft der Anbau von gv-Pflanzen die bestehende Tendenz des „wachse oder weiche“ und verstärkt die Tendenz zu einer industriellen Landwirtschaft. Gleichzeitig erlaubt er wirtschaftliche Prosperität in ländlichen Regionen.</p> <p>Wie verändert der Einsatz der grünen Gentechnik die landwirtschaftlichen Strukturen in Deutschland? Bewirkt oder verstärkt der Einsatz der grünen Gentechnik Abhängigkeitsstrukturen in der Landwirtschaft? Erlaubt der Einsatz von gv-Pflanzen neue Wertschöpfungsketten in ländlichen Regionen?</p> | <p>Anteil an landwirtschaftlichen Betrieben, die gentechnisch veränderte Pflanzen anbauen ³⁾</p> <p>Betriebsgröße der landwirtschaftlichen Betriebe, die gentechnisch veränderte Pflanzen anbauen ³⁾</p> <p>Kapitalintensität bei Betrieben, die gentechnisch veränderte Pflanzen anbauen ³⁾</p> <p>Arbeitsproduktivität von Betrieben, die gentechnisch veränderte Pflanzen anbauen ³⁾</p> <p>Anteil des Vertragsanbaus beim Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen ³⁾</p> |

| | | |
|---------------------------------------|---|--|
| Missbrauchsrisiko | Neue Technologien wie die grüne Gentechnik können gegen das Wohl von Menschen zweckentfremdet werden. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| | Inwieweit ist es realistisch, dass Methoden der grünen Gentechnologie absichtlich gegen das Wohl der Menschen eingesetzt werden? | |
| Nachhaltigkeit | Der Einsatz der Gentechnik in der Pflanzenzüchtung ist mit positiven Wirkungen auf die Umwelt verbunden. | Pflanzenschutzmitteleinsatz beim Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen ³⁾ |
| | Inwieweit bestehen durch den Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen positive Effekte auf die Umwelt? [Sichtwort z. B.: verringerter Pflanzenschutzmitteleinsatz] Können ökologisch orientierte Verbraucher für gv-Pflanzen mit ökologischen Vorteilen gewonnen werden? | Bodenbearbeitung beim Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen ³⁾ |
| Nutzenverteilung | Der Nutzen der grünen Gentechnik entlang der Wertschöpfungskette ist ungleich verteilt. Insbesondere aus Sicht der Verbraucher ist der Nutzen gering, entsprechend erfährt die grüne Gentechnik eine geringe Zustimmung. | Gewinne beim Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen gegenüber den Gewinnen beim konventionellen Anbau ³⁾ |
| | Wie verteilt sich der Nutzen des Gentechnikeinsatzes in der Wertschöpfungskette (Agrochemische Unternehmen, Landwirte, Verbraucher etc.)? Welchen spezifischen Nutzen kann der Gentechnikeinsatz jeweils haben? | Gewinnverteilung entlang der Wertschöpfungskette bei Produkten aus gentechnisch veränderten Pflanzen ³⁾ Kostenverteilung entlang der Wertschöpfungskette bei Produkten aus gentechnisch veränderten Pflanzen ³⁾ |
| Ökologische Risiken beim Anbau | Der Einsatz der Gentechnologie in der Pflanzenzüchtung ist mit negativen Wirkungen auf die Umwelt verbunden. | Anzahl der zurückgezogenen GVO-Genehmigungen aufgrund eines Nachzulassungsmonitorings ³⁾ |
| | Inwieweit bestehen durch den Einsatz gentechnischer Verfahren in der Pflanzenzüchtung ökologische Gefährdungen, die bei bisherigen Züchtungsverfahren nicht (oder nicht in derselben Intensität) bestehen? [Stichworte z. B.: Biodiversität, Effekte auf Nicht-Ziel-Organismen] | Anzahl bewiesener Auskreuzungen auf verwandte Arten ³⁾ |
| Ökonomische Gewinne und Arbeitsplätze | Durch Kommerzialisierung der Forschungsergebnisse können Arbeitsplätze in der Landwirtschaft gesichert und geschaffen werden. | Gewinne im Bereich gentechnisch veränderten Saatguts ³⁾ |
| | Welche wirtschaftlichen Leistungen basieren auf dem Einsatz der grünen Gentechnik und wie viele Arbeitsplätze können hier erhalten und dazu gewonnen werden? Oder wirkt die grüne Gentechnik als Rationalisierungstechnik, die die Zahl der Arbeitsplätze verringert? | Kapitalintensität bei Betrieben, die gentechnisch veränderte Pflanzen anbauen ³⁾ Arbeitsproduktivität von Betrieben, die gentechnisch veränderte Pflanzen anbauen ³⁾ |

| | | |
|---|---|---|
| Patente auf Leben | Für die Kommerzialisierung der grünen Gentechnologie sind Patente auf Gene von großer Bedeutung. Als „Bausteine des Lebens“ sind Gene nicht vergleichbar mit anderen Produktpatenten. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| | Was ist patentierbar? In welcher Weise stellt die Patentierbarkeit von Genen eine Besonderheit des Gentechnikeinsatzes gegenüber der klassischen Züchtung dar? | |
| Realisierung wissenschaftl. Zielsetzungen | Wissenschaftliche Zielsetzungen und konkret etablierte Anwendungen sind für Nichtfachleute schwer zu unterscheiden. Zum Wesen der wissenschaftlichen Forschung gehört, dass nicht alle wissenschaftlichen Zielsetzungen erreicht werden. | Anzahl der Traits in Freisetzungsversuchen (GG-02) ¹⁾ Anzahl der Freisetzungsversuche (GG-03) ¹⁾ |
| | Stand des Wissens: Welcher wissenschaftlicher Erkenntnisstand existiert derzeit? Wie weit ist das Erreichte gemessen an den wissenschaftlichen Zielsetzungen? | |
| Rechtsrahmen | Der rechtliche Rahmen bestimmt über Forschungsziele und die Verbreitung der Anwendung. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| | Wie ist der aktuelle Stand des Rechts in der EU und in Deutschland? In welcher Weise sorgt der Rechtsrahmen für einen Interessenausgleich zwischen einer Positionen, die Forschung und Anwendung der grünen Gentechnologie unterstützt und einer skeptischen bis ablehnenden Haltung? | |
| Sicherheit während der Forschung | Die Forschung an gv-Pflanzen im Gewächshaus und im Freiland erfordert spezielle Sicherheitskonzepte. Hierbei notwendiges Inverkehrbringen ist daher nicht mit dem Inverkehrbringen bei einer Kommerzialisierung vergleichbar. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| | Bestehen bei der Forschung an gv-Pflanzen Sicherheitsprobleme und wie weit können sie ggf. minimiert werden? [Beispiel: Freisetzungsversuche] | |
| Sicherheitsforschung und -prüfung | Prinzipiell ist es bei komplexen Systemen unmöglich, alle möglichen Effekte vorherzusehen und ggf. entsprechend vorzubeugen. | Öffentliche Ausgaben für die Risikoforschung im Bereich grüner Gentechnik (GG-11) ¹⁾ |
| | Welche ökologischen und gesundheitlichen Risiken werden untersucht? Welche Prüfungen sind für eine Zulassung erforderlich? Bestehen Lücken und wie könnten sie geschlossen werden? | |

| | | |
|-------------------------------------|--|---|
| <p>Stand der Kommerzialisierung</p> | <p>In Deutschland und Europa bleibt die Kommerzialisierung der grünen Gentechnologie hinter der internationalen Entwicklung zurück.</p> | <p>Anzahl der zugelassenen Traits (GG-01) ¹⁾</p> <p>Umsatz gentechnisch veränderten Saatguts weltweit (GG-04) ¹⁾</p> <p>Flächenanteil gv-Pflanzen an der weltweiten Anbaufläche (GG-05) ¹⁾</p> <p>Anteil gv-Sorten an zugelassenen Sorten (GG-12) ¹⁾</p> <p>Vergleich der Anzahl der zugelassenen GVO-Kulturpflanzensorten mit der Anzahl der tatsächlich kommerziell genutzten GVO-Kulturpflanzensorten ²⁾</p> <p>Anbauflächen einzelner Kulturarten (GG-13) ¹⁾</p> <p>Flächenanteile einzelner Arten an der landwirtschaftlichen Nutzfläche (Kulturartendiversität) (GG-14) ¹⁾</p> <p>Flächenanteil gv-Sorten an der landwirtschaftlichen Nutzfläche (GG-15) ¹⁾</p> |
| | <p>Stand der Anwendung: Welche züchterischen Ziele konnten bislang durch den Einsatz der Gentechnologie realisiert werden? Welche gv-Pflanzen werden in Deutschland angebaut? Welche Produkte aus gv-Pflanzen werden in Deutschland angeboten?</p> | <p>Anteil an landwirtschaftlichen Betrieben, die gv-Pflanzen anbauen ³⁾</p> <p>Preisvergleich von gentechnikfreien, konventionellen und unter Verwendung gv-Pflanzen hergestellter Lebensmittel ³⁾</p> <p>Verhältnis der Lebensmittelimporte zu den Lebensmittelexporten gemessen am Umsatz ³⁾</p> <p>Anteil gv-Produkte bei Importen und Exporten in Deutschland ³⁾</p> <p>Akzeptanz gentechnisch veränderter Pflanzen bei Landwirten (geäußerte Zustimmung) (GG-19) ²⁾</p> <p>Marktanteil gentechnisch veränderter Lebensmittel ³⁾</p> <p>Anzahl als Lebens- und Futtermittel zugelassener gentechnisch veränderter Pflanzen (GG-20) ¹⁾</p> |

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| Transfer von Wissen in Produkte | Nicht in allen Wissenschaftsteilgebieten werden Forschungsergebnisse effizient in neue Produkte überführt. Gleichzeitig führt der Druck zur ökonomischen Verwertung von Forschungsergebnissen ggf. zu verführten, nicht haltbaren Versprechungen. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| | Welche Teilbereiche der grünen Gentechnik sind anwendungs- und produktnah? Wo existieren Divergenzen zwischen angekündigter und realer Umsetzung? | |
| Wahlfreiheit und Kennzeichnung | Die dem Grundsatz der Wahlfreiheit folgende Kennzeichnung von Lebensmitteln aus gv-Lebensmitteln erlaubt Verbrauchern die freie Entscheidung, sich für oder gegen die Gentechnik bei Lebensmitteln zu entscheiden. | [Qualitative Beschreibung erforderlich] |
| | Inwieweit erfüllt die Garantie der Wahlfreiheit die Verbraucherbedürfnisse bzw. reicht über sie hinaus? Ist sie praktisch umsetzbar? | |

1) Indikator vom Gentechnologiebericht (2005) und dem Supplement zur grünen Gentechnik (2007) fortgeschrieben.

2) Neuer Indikator.

3) Derzeit keine ausreichenden Daten verfügbar.

5.6.2 Daten zu ausgewählten Indikatoren

Akzeptanz

- ▶ Verbraucherakzeptanz der grünen Gentechnologie (GG-17)
- ▶ Akzeptanz gentechnisch veränderter Pflanzen bei Landwirten (gentechnikfreie Regionen) (GG-18)
- ▶ Akzeptanz gentechnisch veränderter Pflanzen bei Landwirten (geäußerte Zustimmung) (GG-19)
- ▶ Marktanteil gentechnisch veränderter Lebensmittel
- ▶ Anzahl als Lebens- und Futtermittel zugelassener gentechnisch veränderter Pflanzen (GG-20)

Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland

- ▶ Öffentliche Forschungsaufwendungen für die grüne Gentechnologie (GG-06)
- ▶ Ausgaben zur Forschung und Entwicklung in Deutschland (GG-07)
- ▶ Anteil der öffentlichen Forschungsaufwendungen für die grüne Gentechnologie an den Ausgaben des BMBF für Forschung und Entwicklung (GG-08)

- ▶ Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich grüner Gentechnologie (GG-09)
- ▶ Anzahl der Patentanmeldenden Unternehmen und öffentlichen Einrichtungen im Bereich grüner Gentechnologie (GG-10)

Koexistenz und Haftungsfragen

- ▶ Flächenanteil des Ökolandbaus an der gesamten landwirtschaftlichen Nutzfläche (GG-16)

Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

- ▶ Anzahl der Traits in Freisetzungsversuchen (GG-02)
- ▶ Anzahl der Freisetzungsversuche (GG-03)

Sicherheitsforschung und -prüfung

- ▶ Öffentliche Ausgaben für die Risikoforschung im Bereich grüner Gentechnik (GG-11)

Stand der Kommerzialisierung

- ▶ Anzahl der zugelassenen Traits (GG-01)
- ▶ Umsatz gentechnisch veränderten Saatguts weltweit (GG-04)
- ▶ Flächenanteil gv-Pflanzen an der weltweiten Anbaufläche (GG-05)
- ▶ Anteil gv-Sorten an zugelassenen Sorten (GG-12)
- ▶ Anbauflächen einzelner Kulturarten (GG-13)
- ▶ Flächenanteile einzelner Arten an der landwirtschaftlichen Nutzfläche (Kulturartendiversität) (GG-14)
- ▶ Flächenanteil gv-Sorten an der landwirtschaftlichen Nutzfläche (GG-15)
- ▶ Akzeptanz gentechnisch veränderter Pflanzen bei Landwirten (geäußerte Zustimmung) (GG-19)
- ▶ Anzahl als Lebens- und Futtermittel zugelassener gentechnisch veränderter Pflanzen (GG-20)

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-01 |
| Problemfeld | Stand der Kommerzialisierung |
| Name des Indikators | Anzahl der zugelassenen Traits |
| Datenquelle | <p>http://europa.eu.int/comm/food/food/biotechnology/authorisation/2001-18-ec_authorised_en.pdf http://europa.eu.int/comm/food/food/biotechnology/authorisation/258-97-ec_authorised_en.pdf</p> <p>www.bvl.bund.de/cfn_027/nn_495478/DE/06__Gentechnik/05__Inverkehrbringen/Inverkehrbringen__node.html__nnn=true</p> <p>http://ec.europa.eu/food/dyna/gm_register/index_en.cfm</p> <p>Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | keine Angabe |
| Gliederung der Darstellung | <ul style="list-style-type: none"> a) männliche Sterilität (MS) b) Herbizidresistenz (HR) c) Schadenserregerresistenz (IR) d) Veränderung der Blütenfarbe (BF) e) längere Haltbarkeit (LD) |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | <p>Indem der Indikator die Bandbreite einsetzbarer (zugelassener) gentechnischer Modifikationen darstellt, ermöglicht er eine Darstellung des Entwicklungsstands der Gentechnologie in der Pflanzenzucht in der EU und Deutschland. Ein früher Entwicklungsstand korreliert mit einer geringen Anzahl von Traits, die bei wachsender Reife der Technologie ansteigen. Erkennbar werden außerdem die Anwendungsschwerpunkte bei der Forschung und Entwicklung.</p> <p>Zu beachten sind folgende Spezifika: Der Messzeitpunkt des Indikators ist die konkrete Zulassung für den EU-Markt; dieser Zeitpunkt liegt somit ganz am Ende der Forschungs- und Entwicklungsphase. Entsprechend besitzt der Indikator keine Aussagekraft für Entwicklungen, die sich derzeit noch in der Forschungspipeline befinden oder die bereits beantragt, aber noch nicht zugelassen wurden. Geographisch ist der Indikator auf die EU eingegrenzt, und die hier erteilten Zulassungen variieren von denen in anderen Ländern. Außerdem gibt der Indikator keine Auskunft über den aktuellen Stand der funktionell charakterisierten Gene in der Grundlagenforschung.</p> <p>Während der Indikator Auskunft über den Stand der Anwendungsreife der grünen Gentechnologie gibt, liefert er keine Informationen über den wirtschaftlichen Entwicklungsstand der grünen Gentechnologie, also über die Bandbreite der Traits beim tatsächlichen Anbau zugelassener Pflanzen.</p> |

Tabelle 2: Anzahl der zugelassenen und nicht mehr gültigen Traits

| Traits | Mais | Raps | Sojabohne | Baumwolle | Nelke | Zuckerrüben |
|---------------------------------------|---|--|-------------------------------------|---|---|-------------|
| HR | NK 603 T 25 GA 21 | GT 73 T 45 | Mon 40-3-2 A2704-12 Mon 89788 | Mon 1445 LLCotton25 | | H7-1 |
| IR | Mon 810 Mon 863 | | | Mon 531 Mon 15985 | | |
| HR/IR | Mon 863x Nk 603 Nk 603 x Mon 810 Bt11 DAS 1507 DAS 1507 x NK603 DAS 59122 Bt1761) GA21 x Mon 810 ¹⁾ Mon 863x Mon 810 | | | Mon 15985x Mon 1445 Mon 531x Mon 1445 | | |
| MS, Restorer ²⁾ , HR | | MS8, RF3, MS8 x RF3 MS1, RF1, MS1 x RF1 ¹⁾ MS1, RF2, MS1 x RF2 ¹⁾ TOPAS 19/2 ¹⁾ | | | | |
| BF | | | | | 959A 988A 1226A 1351A 1363A 1400A Linie 123.2.38 | |
| LD | | | | | Linie 66 | |
| Summe | 14 | 12 | 3 | 6 | 8 | 1 |

MS = männliche Sterilität; HR = Herbizidresistenz; IR = Schadenserregersresistenz; BF = Veränderung der Blütenfarbe; LD = längere Haltbarkeit.

Fette Darstellung: Zulassung für den Anbau.

1) Für diese gentechnisch veränderten Maislinien sind die bestehenden Zulassungen am 18.04. 2007 ausgelaufen, und die Genehmigungsinhaber haben keine Anträge auf Erneuerung der Genehmigungen gestellt.

2) Kerngene, die zur Fertilität zytoplasmatisch männlich steriler Pflanzen beitragen können.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-01.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-02 |
| Problemfeld | Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Anzahl der Traits in Freisetzungsversuchen |
| Datenquelle | Bundesamt für Verbraucherschutz. derzeit unter: http://194.95.226.234/cgi/lasso/fsl/liste_d.lasso Zugriff: September 2008, Stand: September 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Anzahl der Traits bei gentechnisch veränderten Pflanzen, die eine Genehmigung zur Freisetzung in Deutschland erhalten haben. Bakterien wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht einbezogen werden seit 29. 04. 1991 Markergene als zu testendes Merkmal. Die Angabe erfolgt unabhängig von der Pflanzenart. |
| Gliederung der Darstellung | nach Merkmalen (Traits) |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | <p>Indem der Indikator die Bandbreite beforschter Modifikationen in Freisetzungsversuchen darstellt, ermöglicht er eine Darstellung des Entwicklungsstands der Gentechnologie in der Pflanzenzucht in Deutschland. Ein früher Entwicklungsstand geht mit einer geringen Anzahl von Traits einher, die bei wachsender Reife der Technologie ansteigen. Erkennbar werden außerdem die Anwendungsschwerpunkte bei der Forschung und Entwicklung.</p> <p>Zu beachten sind folgende Spezifika: Lediglich ein sehr geringer Anteil gentechnisch erzeugter Pflanzen findet den Weg ins Freiland. Somit ist der Indikator kein direktes Maß für die Forschungsaktivitäten in Deutschland. Der Messzeitpunkt des Indikators ist die Genehmigung für eine Freisetzung im Rahmen wissenschaftlicher Forschungsprogramme; dieser Zeitpunkt liegt somit noch vor der Anbauzulassung. Entsprechend besitzt der Indikator eine gute Aussagekraft hinsichtlich Entwicklungen, die sich derzeit noch in der Forschungspipeline befinden. Geographisch ist der Indikator auf Deutschland begrenzt. Offen bleibt, ob und in welchem Maße in Deutschland ansässige Institute und Firmen ihre Freisetzungen in anderen Ländern durchführen (innerhalb wie außerhalb der EU).</p> <p>Während der Indikator ein sehr gutes Bild für die wissenschaftliche Entwicklung zeichnet, liefert er keine Informationen über den wirtschaftlichen Entwicklungsstand der grünen Gentechnologie, also über die Bandbreite der Traits tatsächlich angebaute gentechnisch veränderter Pflanzen.</p> |

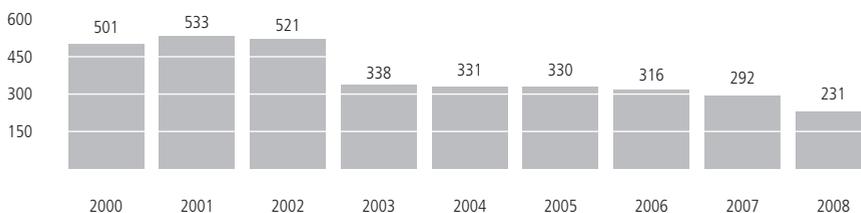
Tabelle 3: Anzahl der Traits in Freisetzungsversuchen

| Traits/Freisetzungsversuche | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | Summe |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Herbizidtoleranz | 26 | 25 | 24 | 22 | 21 | 13 | 10 | 1 | 2 | 144 |
| Kohlenhydratstoffwechsel | 15 | 13 | 15 | 14 | 12 | 10 | 9 | 0 | 0 | 88 |
| Fettsäuremuster | 8 | 8 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 22 |
| Virusresistenz | 7 | 6 | 6 | 5 | 4 | 4 | 2 | 0 | 0 | 34 |
| Bakterienresistenz | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Pilzresistenz | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 2 | 0 | 1 | 15 |
| Veränderte Genexpression | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Veränderte Inhaltsstoffe | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 7 | 0 | 0 | 14 |
| Stoffwechselveränderungen | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 5 | 0 | 0 | 10 |
| Insektenresistenz | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| Entwicklungsveränderungen | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 7 |
| Enzym-/Proteinproduktion | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Schwermetallsanierung | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Stärkezusammensetzung | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 7 | 7 | 1 | 1 | 18 |
| Kohlenhydratstoffwechsel/Virusresistenz | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Herbizidtoleranz/männliche Sterilität | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 7 |
| Pilzresistenz/Virusresistenz | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Entwicklungsveränderung/ Kohlenhydratstoffwechsel | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 7 |
| Herbizidtoleranz/Pilzresistenz | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Kohlenhydratstoffwechsel/Pilzresistenz | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Kohlenhydratstoffwechsel/Veränderte Inhaltsstoffe | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Fettsäuremuster/Veränderte Inhaltsstoffe | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Kohlenhydratstoffwechsel/ Aminosäurestoffwechsel | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Pilzresistenz/Bakterienresistenz | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Herbizidtoleranz/Insektenresistenz | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | 1 | 7 |
| Pilzresistenz/Mobilisierung von Speicherkohlenhydraten | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |

| | | | | | | | | | | |
|---|----|----|----|----|----|----|----|----|---|-----|
| Reseratrolsynthese/Verringerung des Sinaptingehalts | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Biopolymer-Synthese/Antigen-Synthese | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Abschalten pflanzeneigener Gene | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 4 |
| Expression von Antikörpern | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Stärkegehalt/Knollenertrag | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Summe | 72 | 66 | 58 | 57 | 56 | 57 | 52 | 10 | 8 | 436 |

Genehmigte Freisetzungsversuche, keine Angaben über die Anzahl der Orte, an denen die Freisetzung stattfindet (siehe GG-03).
 Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-02.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-03 |
| Problemfeld | Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen |
| Name des Indikators | Anzahl der Freisetzungsversuche |
| Datenquelle | <p>www.bba.bund.de/cln_045/nn_913132/DE/Home/biolsich/gentechnik/Tab_Diagr__tabelle.html</p> <p>Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: Freisetzungsregister, unter: www.bvl.bund.de/cln_007/nn_491798/DE/06__Gentechnik/094__Register__Datenbanken/register__datenbanken__node.html__nnn=true</p> <p>Zugriff: November 2008, Stand: November 2008.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich und eigene Recherche |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Freisetzungen gentechnisch veränderter Pflanzen in Deutschland nach Pflanzenarten, beantragten Orten und Jahren. In einem Freisetzungsantrag können mehrere Freisetzungsorte genannt werden, und eine Genehmigung kann für mehrere Jahre gültig sein. In Folge dessen werden weitaus höhere Zahlen genannt als bei einer reinen Auflistung der genehmigten Freisetzungsanträge (vgl. GG-02). |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | <p>Der Indikator gibt Auskunft über die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten in Deutschland und stellt dar, welche unterschiedlichen Pflanzenarten im Zentrum der Forschung stehen. Dies ermöglicht einerseits, Schwerpunkte hinsichtlich beforschter Pflanzenarten aufzuzeigen, andererseits steht die Breite gentechnisch veränderter Pflanzen in der Freisetzungsphase für den Entwicklungsgrad der grünen Gentechnologie.</p> <p>Zu beachten sind folgende Spezifika: Der Messzeitpunkt des Indikators ist die Beantragung für eine Freisetzung im Rahmen wissenschaftlicher Forschungsprogramme; dieser Zeitpunkt liegt somit noch vor der Anbauzulassung. Entsprechend besitzt der Indikator eine gute Aussagekraft hinsichtlich Entwicklungen, die sich derzeit noch in der Forschungspipeline befinden. Geographisch ist der Indikator auf Deutschland limitiert. Offen bleibt, ob und in welchem Maße in Deutschland ansässige Institute und Firmen ihre Freisetzungen in anderen Ländern durchführen (innerhalb wie außerhalb der EU).</p> <p>Während der Indikator ein sehr gutes Bild für die wissenschaftliche Entwicklung zeichnet, liefert er keine Informationen über den wirtschaftlichen Entwicklungsstand der grünen Gentechnologie, also über die Bandbreite der tatsächlich angebaute gentechnisch veränderten Pflanzen.</p> <p>In den Jahren 1998 bis 2000 wurden sehr viele Freisetzungen mit Freisetzungszeiträumen von bis zu 10 Jahren beantragt. Dabei handelte es sich unter anderem um Freisetzungen, die im Rahmen von Sortenprüfungen durch das Bundesortenamt durchgeführt werden sollten. Seit einigen Jahren werden die Sortenversuche allerdings lediglich noch mit gentechnisch veränderten Pflanzen durchgeführt, für die eine Genehmigung zum Inverkehrbringen vorliegt.</p> |

Abbildung 6: Anzahl der Freisetzungsversuche

Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen trotz gleicher Datenquelle wegen statistischer Änderungen möglich.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-03.

Tabelle 4: Anzahl der Freisetzungsorte

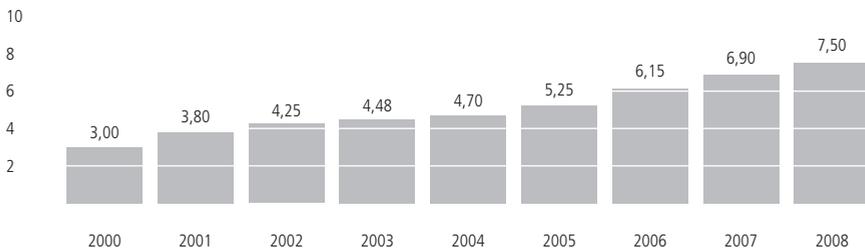
| | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | Summe |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Wein | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 18 |
| Pappel | 2 | 2 | 2 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| Tabak | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Petunie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nacht-schatten | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 | 5 | 4 | 16 |
| Apfel | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 12 |
| Weizen | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 3 | 7 |
| Soja-bohne | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 5 |
| Erbse | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 5 |
| Kartoffel | 33 | 32 | 33 | 36 | 46 | 71 | 90 | 100 | 94 | 535 |
| Mais | 47 | 55 | 37 | 37 | 37 | 20 | 17 | 54 | 60 | 364 |
| Zucker-rübe | 236 | 249 | 258 | 76 | 56 | 54 | 43 | 8 | 6 | 986 |
| Raps | 180 | 192 | 189 | 181 | 181 | 174 | 156 | 118 | 59 | 1.430 |
| Summe | 501 | 533 | 521 | 338 | 331 | 330 | 316 | 292 | 231 | 3.393 |

Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen trotz gleicher Datenquelle wegen statistischer Änderungen möglich.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-03.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GG-04 |
| Problemfeld | Stand der Kommerzialisierung |
| Name des Indikators | Umsatz gentechnisch veränderten Saatguts weltweit |
| Datenquelle | Global status of Commercialized Biotech/GM crops: 2005 ISAAA. Unter: www.isaaa.org/ www.isaaa.org/resources/publications/briefs/35/executivesummary/default.html www.isaaa.org/resources/publications/briefs/37/executivesummary/default.html www.isaaa.org/resources/publications/briefs/39/executivesummary/default.html Zugriff: Januar 2009, Stand: Januar 2009. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Umsatz gentechnisch veränderter Kulturpflanzen in Mrd. US\$. Die Zahlen basieren auf den Verkaufspreisen des Saatguts gentechnisch veränderter Pflanzen plus den zugehörigen Kosten für Anwendungen (Pflanzenschutz). |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Die Addition des Saatgutumsatzes und der Pflanzenschutzkosten reflektiert die enge agrarökonomische Verknüpfung beider Sparten sowie die Dominanz agronomischer Anwendungen bei gentechnisch veränderten Pflanzen (Herbizidtoleranz und Insektenresistenz). Der Indikator ermittelt den wirtschaftlichen Stellenwert, den gentechnisch veränderte Pflanzen weltweit für die beiden Wirtschaftszweige einnehmen. Grundlage sind weltweite Gesamtumsätze. Bei steigendem Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen – wie im Berichtszeitraum 2000 bis 2008 zu beobachten – trifft der Indikator keine Aussage zu der Frage, ob und inwieweit bezogen auf eine konstante Flächengröße eine Kostenreduktion oder -steigerung für die Landwirte durch den Einsatz gentechnisch veränderter Pflanzen auftrat. |

Abbildung 7: Umsatz gentechnisch veränderten Saatguts weltweit



Angabe in Mrd. US\$.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-04.

| | |
|----------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-05 |
| Problemfeld | Stand der Kommerzialisierung |
| Name des Indikators | Flächenanteil gentechnisch veränderter Pflanzen an der weltweiten Anbaufläche |
| Datenquelle | <p>www.worldseed.org/statistics.htm</p> <p>www.gruene-gentechnik.de/Aktuell</p> <p>http://faostat.fao.org/site/408/default.aspx</p> <p>Global status of Commercialized Biotech, www.isaaa.org/</p> <p>2008: www.isaaa.org/resources/publications/briefs/39/executivesummary/default.html</p> <p>2007: www.isaaa.org/resources/Publications/briefs/37/executivesummary/default.html</p> <p>2006: www.isaaa.org/Resources/publications/briefs/35/executivesummary/default.html</p> <p>2005: www.isaaa.org/Resources/publications/briefs/34/download/isaaa-brief-34-2005.pdf</p> <p>2004: www.isaaa.org/kc/Publications/pdfs/isaabriefs/Briefs%2032.pdf</p> <p>2003: www.isaaa.org/kc/Publications/pdfs/isaabriefs/Briefs%2030.pdf</p> <p>2002: www.isaaa.org/kc/Publications/pdfs/isaabriefs/Briefs%2027.pdf</p> <p>2001: www.isaaa.org/kc/Publications/pdfs/isaabriefs/Briefs%2024.pdf</p> <p>2000: www.isaaa.org/kc/Publications/pdfs/isaabriefs/Briefs%2021.pdf</p> <p>Zugriff: November 2008, Stand: November 2008.</p> |

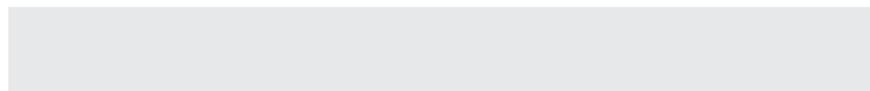
Tabelle 5: Flächenanteil gentechnisch veränderter Pflanzen an der weltweiten Anbaufläche

| | 2000 | | 2001 | | 2002 | | 2003 | |
|-------------------------------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | Mio. ha | % GVP |
| Weltanbauflächen (gesamt und % GVP) | | | | | | | | |
| Baumwolle | 34 | 16 % | 34 | 20 % | 34 | 20 % | 34 | 21 % |
| Kartoffel | 20 | — | 19,6 | — | 19,1 | — | 18,9 | — |
| Mais | 140 | 7 % | 140 | 7 % | 140 | 9 % | 140 | 11 % |
| Raps | 25 | 11 % | 25 | 11 % | 25 | 12 % | 22 | 16 % |
| Reis | 154,1 | — | 151,7 | — | 147,6 | — | 152,2 | — |
| Soja | 72 | 36 % | 72 | 46 % | 72 | 51 % | 76 | 55 % |
| Weizen | 215,4 | — | 214,6 | — | 213,8 | — | 208,5 | — |

GVP = Gentechnisch veränderte Pflanzen.

1) Angaben für 2006–2008: www.fao.org; 2) Angaben für 2007.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-05.



| | |
|----------------------------------|--|
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich und eigene Recherche |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Angaben zu den Hauptkulturlarten weltweit: Baumwolle, Kartoffel, Mais, Raps, Reis, Sojabohne, Weizen. |
| Gliederung der Darstellung | a) Anbauflächen der Kulturart insgesamt b) Anbauflächen gentechnisch veränderter Kulturarten |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator betrachtet die weltweiten Anbauanteile gentechnisch veränderter Pflanzen und gibt Auskunft über den Grad der Technikdiffusion, den die grüne Gentechnik weltweit in der Landwirtschaft erreicht. Die detaillierte Aufschlüsselung nach kultivierten Arten ermöglicht eine grobe Differenzierung nach Wirtschaftszweigen (Nahrungsmittel, Futtermittel, industrielle Rohstoffe), wobei bestimmte Kulturarten in verschiedenen Wirtschaftszweigen eine Rolle spielen (z. B. Futtermais, Süßmais). Hiermit wird zum einen der sektorale Stellenwert beziehungsweise die sektorale Technikdiffusion grüner Gentechnik in den globalen Agrarmärkten verdeutlicht, zum anderen werden Schwerpunkte der Entwicklung aufgezeigt. |

Fortsetzung von Tabelle 5

| 2004 | | 2005 | | 2006 | | 2007 | | 2008 | |
|---------|-------|---------|-------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|
| Mio. ha | % GVP | Mio. ha | % GVP | Mio. ha ¹⁾ | % GVP | Mio. ha ¹⁾ | % GVP | Mio. ha ²⁾ | % GVP |
| 32 | 28 % | 35 | 28 % | 35,2 | 38 % | 33,8 | 44 % | 33,8 | 46 % |
| 19,1 | — | 18,6 | — | 18,8 | — | 19,3 | — | 19,3 | — |
| 143 | 14 % | 147 | 14 % | 144,4 | 17 % | 157 | 22 % | 157 | 24 % |
| 23 | 19 % | 26 | 18 % | 28 | 17 % | 30,2 | 18 % | 30,2 | 20 % |
| 153,3 | — | 154 | — | 154,3 | — | 157 | — | 157 | — |
| 86 | 56 % | 91 | 60 % | 93 | 63 % | 95 | 60 % | 95 | 70 % |
| 217,6 | — | 217 | — | 216 | — | 217,4 | — | 217,4 | — |

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-06 |
| Problemfeld | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland |
| Name des Indikators | Öffentliche Forschungsaufwendungen für die grüne Gentechnologie |
| Datenquelle | <p>www.bmbf.de/de/2303.php www.bmbf.de/pub/forschung_und_innovation_05-07.pdf www.bmbf.de/press/1506.php www.unternehmen-region.de/de/1323.php www.bmbf.de/press/1814.php www.fz-juelich.de/ptj/gabi-future www.bmbf.de/press/1724.php www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/360.php www.bmbf.de/de/1277.php www.fz-juelich.de/ptj/plant</p> <p>Förderkatalog des Bundes. Unter: http://foerderportal.bund.de/foekat/jsp/StartAction.do?actionMode=list www.unternehmen-region.de/de/173.php</p> <p>Zugriff: Februar 2009, Stand: Februar 2009.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Bewilligte Fördervolumina der BMBF-Programme und Fördersummen nach Jahren. Die Angaben beziehen sich auf die seitens des BMBF finanzierte Forschung und Entwicklung; nicht berücksichtigt sind Aufwendungen anderer Bundesministerien, der Bundesländer und der EU. |
| Gliederung der Darstellung | Programme des BMBF |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | <p>Die absolute Höhe der öffentlich finanzierten Forschungsförderung erlaubt einerseits Rückschlüsse auf das wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial der grünen Gentechnologie, das seitens des Staates angenommen wird. Eine öffentliche Förderung muss sich gerade bei gesellschaftlich umstrittenen Ansätzen wie dem Gentechnikeinsatz bei Pflanzen und Lebensmitteln dem öffentlichen Diskurs stellen. Somit ist der Indikator andererseits auch ein Gradmesser für das politische und gesellschaftliche Klima hinsichtlich der grünen Gentechnologie.</p> <p>Allerdings bestehen sehr große Abgrenzungsprobleme dabei, die finanziellen Forschungsaufwendungen im Bereich der grünen Gentechnologie im komplexen Gefüge der Agrar- und Ernährungsforschung zu erfassen. Diese umfasst die Bereiche Ernährung, Land- und Forstwirtschaft, Fischerei und Holzwirtschaft sowie die Entwicklung ländlicher Räume und schließt dabei die gesamte Prozesskette von den genetischen Ressourcen über die Züchtung, Produktion, Verarbeitung und Vermarktung bis zum Konsum und den damit verbundenen gesundheitlichen Wirkungen mit ein. Damit betrifft die Agrar- und Ernährungsforschung zahlreiche Teildisziplinen mit mannigfaltigen Querverbindungen in Wissenschaften wie Ökonomie, Gesellschafts- und Sozialwissenschaften, und an vielen Stellen in diesem Geflecht können Forschungsvorhaben mit Berührungspunkten zur grünen Gentechnologie vorliegen. Bereits für die Agrar- und Ernährungsforschung insgesamt sind die Forschungsausgaben sehr schwer in den Haushalten der Bundesministerien ersichtlich (Ober, 2004).</p> <p>Zu den Forschungsausgaben im Bereich grüner Gentechnologie existieren somit kaum konkrete Daten. Nicht verfügbar sind differenzierte Angaben zu BMVEL- und BMU-Projekten, die sich mit Fragen der grünen Gentechnologie beschäftigen.</p> <p>Generell erfasst der Indikator nicht, in welcher finanziellen Höhe die Bundesländer die Forschung und Entwicklung im Bereich der grünen Gentechnologie fördern. Die Länderförderung betrifft zum einen den Bereich der Universitäten, die Landeseinrichtungen mit Aufgaben in der Forschung und Entwicklung sowie den Bereich der Akademien. Zum anderen finanzieren die Bundesländer zusammen mit dem Bund verschiedene Institutionen, die in der Forschungsförderung tätig sind: DFG (58:42 Anteil des Bundes zum Anteil der Länder), HGF (90:10), MPG (50:50), FhG (90:10) und WGL (50:50). Die Anteile des Bundes werden über die Bundesausgaben erfasst. Der Indikator berücksichtigt nicht die Förderprogramme der Europäischen Union.</p> |

Tabelle 6: Aufwendungen des BMBF für die grüne Gentechnologie nach Programmen

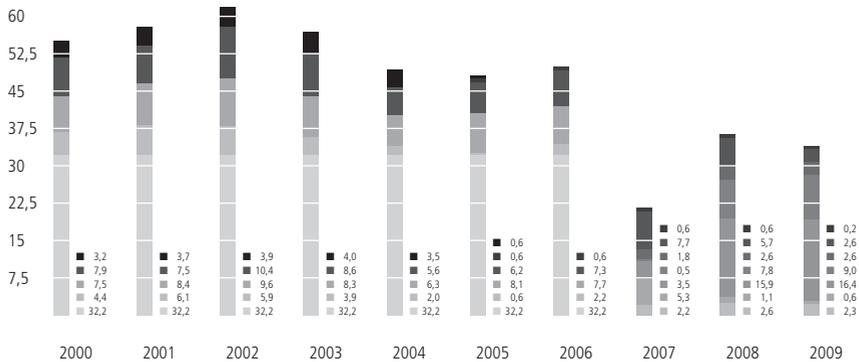
| BMBF-Programme | Berechnungszeitraum | Bewilligtes Fördervolumen |
|---|-----------------------|----------------------------|
| Nachhaltige BioProduktion | 01.01.2000–30.12.2009 | 69.612.500,11 |
| Netzwerke der molekularen Ernährungsforschung | 01.04.2005–31.03.2009 | 2.635.158,23 |
| Inno Regio ²⁾ | 2000–2006 | 225.400.000 |
| Ernährung – moderne Verfahren der Lebensmittelerzeugung | 01.01.2000–31.10.2005 | 18.973.698,60 |
| Biologische Sicherheitsforschung | 01.01.2000–30.12.2009 | 32.320.742,34 |
| GABI | 01.01.2000–30.12.2009 | 62.719.789,32 |
| GABI-Future | 01.01.2007–30.12.2009 | 35.837.617,83 |
| Bioindustrie 2021 | 01.01.2007–30.12.2009 | 17.287.914,77 |
| Plant Genomics ERA-NET | 01.04.2007–30.12.2009 | 7.003.363,32 |
| PLANT KBBE 2008–2013 | | 33 Mio. Euro ¹⁾ |

1) Geplantes Fördervolumen; keine genaueren Angaben, da noch in der Antragsphase, deshalb in Abbildung 8 nicht aufgeführt.

2) Für das Programm InnoRegio sind lediglich Daten vorhanden, die den kompletten Förderzeitraum umfassen.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-06.

Abbildung 8: Aufwendungen des BMBF für die grüne Gentechnologie nach Jahren



Angaben in Millionen Euro. ■ Ernährung – moderne Verfahren der Lebensmittelerzeugung ■ Netzwerke der molekularen Ernährungsforschung ■ Nachhaltige Bioproduktion ■ Plant Genomics ERA-NET ■ Bioindustrie 2021 ■ GABI-Future ■ GABI ■ Biologische Sicherheitsforschung ■ InnoRegio. Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-06.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GG-07 |
| Problemfeld | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland |
| Name des Indikators | Ausgaben zur Forschung und Entwicklung in Deutschland |
| Datenquelle | Bundesbericht Forschung 2004 Forschung und Innovation in Deutschland 2005 Bundesbericht Forschung 2006. Unter: www.bmbf.de/pub/bufo2006.pdf Bundesbericht Forschung 2008. Unter: www.bmbf.de/pub/bufi_2008.pdf Zugriff: September 2008, Stand: September 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Angaben beziehen sich auf die seitens der Bundesministerien finanzierte Programme für Forschung und Entwicklung im Bereich der grünen Gentechnologie; nicht berücksichtigt sind Aufwendungen der Bundesländer und der EU. |
| Gliederung der Darstellung | Aufgliederung nach Bundesministerien/Ressorts |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Die absolute Höhe der öffentlich finanzierten Forschungsförderung erlaubt als Vergleichsmaßstab – mehr noch als absolute Zahlen (vgl. GG-06) – Rückschlüsse auf den Stellenwert bestimmter Forschungsbereiche, sofern für diese abgegrenzte Zahlen zur Verfügung stehen (vgl. GG-08). Generell wird vom Indikator nicht erfasst, in welcher finanziellen Höhe die Bundesländer die Forschung und Entwicklung fördern. Die Länderförderung betrifft zum einen den Bereich der Universitäten, die Landeseinrichtungen mit Aufgaben in der Forschung und Entwicklung sowie den Bereich der Akademien. Zum anderen finanzieren die Bundesländer zusammen mit dem Bund verschiedene Institutionen, die in der Forschungsförderung tätig sind: DFG (58:42 Anteil des Bundes zum Anteil der Länder), HGF (90:10), MPG (50:50), FhG (90:10) und WGL (50:50). Die Anteile des Bundes sind in den Bundesausgaben enthalten. Nicht vom Indikator berücksichtigt werden die Förderprogramme der Europäischen Union. |

Tabelle 7: Ausgaben zur Forschung und Entwicklung in Deutschland nach Ressorts

| | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2000-2008 |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|-----------|
| BMBF | 4.564,5 | 5.051,7 | 5.121,1 | 5.095,1 | 4.994,7 | 5.123,1 | 5.387,7 | 5.842,9 | 6.468,7 | 47.649,5 |
| BMU | 163,1 | 153,2 | 159,6 | 167,2 | 151,2 | 183,1 | 174,1 | 180,6 | 198,5 | 1.530,6 |
| BMVEL | 217,0 | 222,1 | 219,7 | 233,8 | 213,3 | 217,1 | 230,5 | 339,0 | 371,5 | 2.264 |
| Andere Ressorts | 3.539,9 | 3.669,9 | 3.623,2 | 3.578,0 | 3.504,0 | 3.494,9 | 3.500,5 | 3.937,4 | 4.118,9 | 32.966,7 |
| Summe | 8.484,5 | 9.096,9 | 9.123,6 | 9.074,1 | 8.863,2 | 9.018,2 | 9.292,8 | 10.299,9 | 11.155,6 | 88.408,8 |

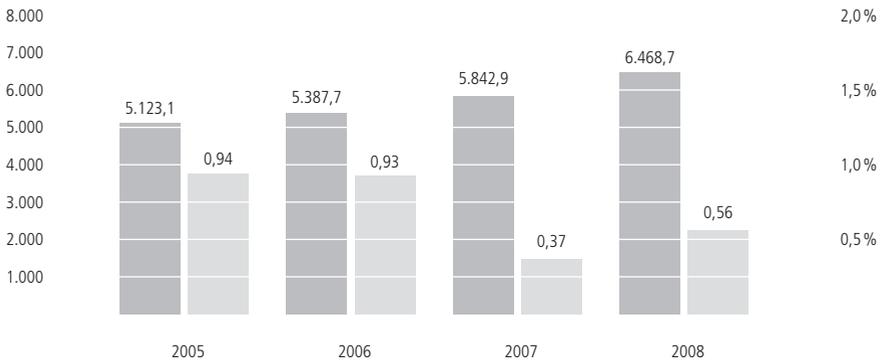
Angaben in Millionen Euro.

Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen trotz gleicher Datenquelle wegen statistischer Änderungen möglich.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-07.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-08 |
| Problemfeld | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland |
| Name des Indikators | Anteil der öffentlichen Forschungsaufwendungen für die grüne Gentechnologie an den Ausgaben des BMBF für Forschung und Entwicklung |
| Datenquelle | Bundesbericht Forschung 2004 (Tabelle 7) www.bmbf.de/pub/forschung_und_innovation_05-07.pdf www.bmbf.de/pub/forschung_und_innovation_in_deutschland_2006.pdf www.bmbf.de/de/2303.php www.bmbf.de/pub/bufi_2008.pdf Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Angaben beziehen sich allein auf die Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen des BMBF. |
| Gliederung der Darstellung | nach Jahren |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Die absolute Höhe der öffentlich finanzierten Forschungsförderung erlaubt als Vergleichsmaßstab – mehr noch als absolute Zahlen (vgl. GG-06) – Rückschlüsse auf den Stellenwert bestimmter Forschungsbereiche. |

Abbildung 9: Öffentliche Forschungsaufwendungen des BMBF



■ Gesamte Forschungsaufwendungen des BMBF in Millionen Euro.
 ■ Anteil folgender Programme an den gesamten Forschungsaufwendungen des BMBF in %: Nachhaltige BioProduktion, Netzwerke der molekularen Ernährungsforschung, Inno Regio, Ernährung – moderne Verfahren der Lebensmittelerzeugung, Biologische Sicherheitsforschung, GABI, GABI-Future, Plant Genomics ERA-NET, Bioindustrie 2021, siehe Indikator GG-06.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-08.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GG-09 |
| Problemfeld | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland |
| Name des Indikators | Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich grüner Gentechnologie |
| Datenquelle | Datenbank des Deutschen Patent- und Markenamtes. Unter: www.dpma.de/index.htm Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich und eigene Recherche |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Daten stammen aus folgenden Kategorien nach IPC-Klassifikation (Internationale Patentklassifikation; Beschreibungen unter: http://depatissnet.dpma.de/ipc/index.html): IPC A01H 4/00: Neue Pflanzen oder Verfahren zu deren Gewinnung; Pflanzenreproduktion durch Gewebekulturverfahren. IPC A01H 5/00: Neue Pflanzen oder Verfahren zu deren Gewinnung; Pflanzenreproduktion durch Gewebekulturverfahren; blühende Pflanzen. IPC C12N: Mikroorganismen oder Enzyme; Zusammensetzungen aus Mikroorganismen oder Enzymen IPC C12N 15/00: Mutation oder genetische Verfahrenstechnik; DNA oder RNA, die genetische Verfahrenstechnik betreffend; Vektoren, z.B. Plasmide, oder ihre Isolierung, Herstellung oder Reinigung; Gebrauch von Wirten hierfür. IPC C12N 15/05: Herstellung von Hybridzellen durch Fusion von zwei oder mehreren Zellen, z.B. Protoplastenfusion – Pflanzenzellen. IPC C12N 15/29: Rekombinante DNA-Technologie – DNA oder RNA Fragmente, modifizierte Formen davon – Gene, die für Pflanzenproteine codieren. IPC C12N 15/32: Rekombinante DNA-Technologie – DNA oder RNA Fragmente, modifizierte Formen davon – Gene, die für mikrobielle Proteine codieren – <i>Bazillus crystal</i> Proteine. IPC C12N 15/82: Rekombinante DNA-Technologie – Einschleusen von fremdem genetischen Material unter Verwendung von Vektoren; Vektoren; Verwendung von Wirten dafür; Regulation der Expression – Vektoren oder Expressionssysteme, die speziell für eukaryontische Wirte geeignet sind – für Pflanzenzellen. IPC C12N 15/83: Rekombinante DNA-Technologie – Einschleusen von fremdem genetischen Material unter Verwendung von Vektoren; Vektoren; Verwendung von Wirten dafür; Regulation der Expression – Vektoren oder Expressionssysteme, die speziell für eukaryontische Wirte geeignet sind – für Pflanzenzellen – virale Vektoren. IPC C12N 15/84: Rekombinante DNA-Technologie – Einschleusen von fremdem genetischen Material unter Verwendung von Vektoren; Vektoren; Verwendung von Wirten dafür; Regulation der Expression – Vektoren oder Expressionssysteme, die speziell für eukaryontische Wirte geeignet sind – für Pflanzenzellen – Ti-Plasmide. IPC C12N 15/90: Rekombinante DNA-Technologie – Einschleusen von fremdem genetischen Material unter Anwendung von Prozessen, die nicht anderweitig vorgesehen sind, z.B. Kotransformation – stabiles Einschleusen von fremder DNA in Chromosomen. Im Falle von IPC C12N15/90 wurden lediglich Anmeldungen von Unternehmen der Pflanzenbiotechnologie gezählt. |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |

Aussagefähigkeit

Ein Patent erlaubt seinem Inhaber die ausschließliche kommerzielle Nutzung der Erfindung für einen bestimmten Zeitraum. Dies bedeutet, dass Wettbewerber vor Ablauf des Patentschutzes keinen kommerziellen Gebrauch von der Erfindung machen dürfen, es sei denn, der Patentinhaber erlaubt dies durch die Vergabe von Lizenzen. Nur Erfindungen, die neu sind, die eine Lösung für ein technisches Problem darstellen, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und die gewerblich angewendet werden können, sind patentfähig. Entdeckungen dagegen können nicht patentiert werden.

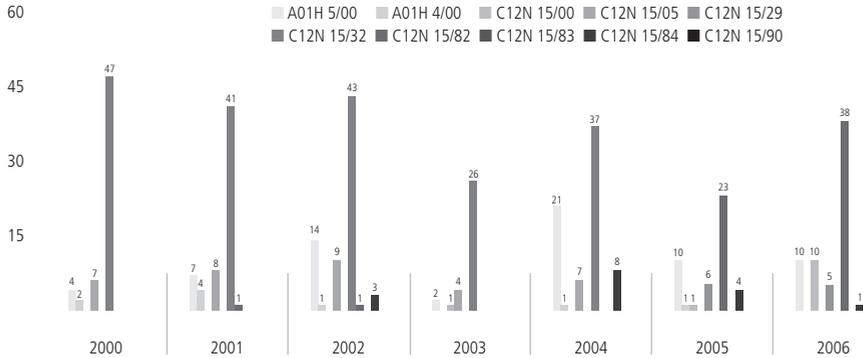
Spätestens 18 Monate nach Patentanmeldung müssen Einzelheiten der Erfindung veröffentlicht werden. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass wissenschaftliche und technologische Kenntnisse der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden und der verfügbare Wissensstand erhöht wird. Darüber hinaus wird durch dieses Vorgehen ein freier und offener Austausch von Informationen gefördert.

Patente und Lizenzen schaffen Anreize für Forschungen und Investitionen. Durch die Möglichkeit der alleinigen Vermarktung der Innovation für einen festen Zeitraum wächst die Bereitschaft der Unternehmen, höhere finanzielle Risiken für langwierige Forschungs- und Entwicklungsarbeit einzugehen. Die Entwicklungskosten eines Produktes im Bereich der grünen Gentechnik sind u. a. wegen der langen Züchtungszeiten sehr hoch. Unternehmen benötigen Zeit, diese Kosten zu amortisieren und entsprechende Gewinne – auch zum Ausgleich für das eingegangene Risiko – zu erwirtschaften.

Der Indikator stellt somit eine wichtige Größe zur Bewertung der deutschen Forschungsaktivitäten im Vergleich zum internationalen Wettbewerb dar. Gleichzeitig befürchten Kritiker dieser Patentvergabepraxis, dass durch die Patentierung landwirtschaftliche Gen-Ressourcen unter privatwirtschaftliche Verfügungsgewalt gelangen könnten, womit ein Machtzuwachs oder weitere Marktkonzentrationsprozesse einhergehen könnten.

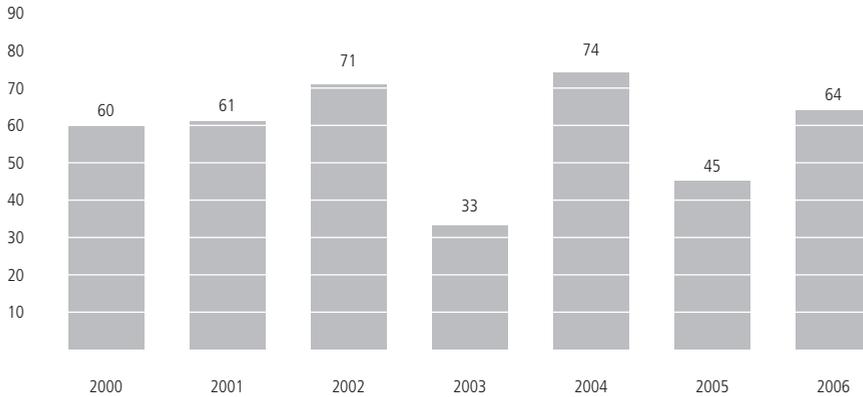
Inhaltliche Überlappungen von deutschen und europäischen Anmeldungen wurden nicht berücksichtigt (Doppelzählung möglich).

Abbildung 10: Patentanmeldungen nach IPC-Klassifikation im Bereich grüner Gentechnologie 2000–2006



Keine Angaben für die Jahre 2007 und 2008, da Offenlegung der Patente noch nicht erfolgt.
Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-09.

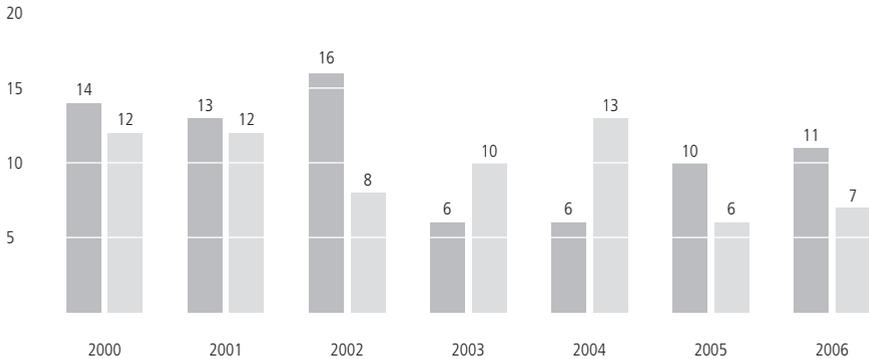
Abbildung 11: Summe der Patentanmeldungen im Bereich grüner Gentechnologie 2000–2006



Keine Angaben für die Jahre 2007 und 2008, da Offenlegung der Patente noch nicht erfolgt.
Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-09.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-10 |
| Problemfeld | Forschungs- und Wissenschaftsstandort Deutschland |
| Name des Indikators | Anzahl der Patent-anmeldenden Unternehmen und öffentlichen Einrichtungen im Bereich grüner Gentechnologie |
| Datenquelle | Datenbank des Deutschen Patent- und Markenamtes, Unter: (www.dpma.de/index.htm) durchgeführt. |
| | Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich und eigene Recherche |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | siehe Indikator GG-09 – Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich grüner Gentechnologie |
| Gliederung der Darstellung | a) Unternehmen b) öffentliche Einrichtungen und Privatpersonen |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Die allgemeine Bedeutung der Patente ist zum Indikator GG-09 ausgeführt. Die Anzahl der patentanmeldenden Institutionen kann als Gradmesser für die wirtschaftliche Etablierung der grünen Gentechnologie dienen. So besteht einerseits die Möglichkeit, durch Betrachtung des Indikators im Zeitablauf Aussagen über die Entwicklung und das Wachstum einer Branche zu treffen. Andererseits werden Marktkonzentrationsprozesse transparent, wie sie unter anderem von Kritikern der grünen Gentechnik befürchtet werden. Der Indikator liefert keine Informationen über die reale wirtschaftliche Bedeutung eines Patentes oder den Grad seiner Anwendung. |

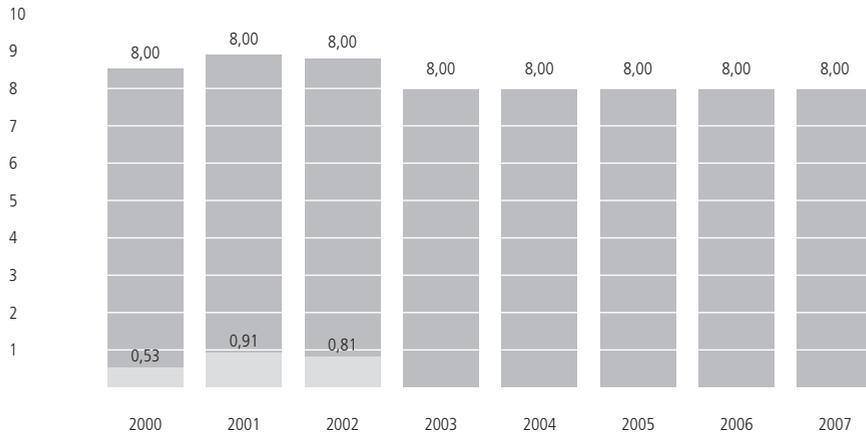
Abbildung 12: Anzahl der Patent-anmeldenden Unternehmen und öffentlichen Einrichtungen im Bereich grüner Gentechnologie 2000–2006



■ Summe: Unternehmen ■ Summe: Öffentliche Einrichtungen und Privatpersonen
Keine Angaben für die Jahre 2007 und 2008, da Offenlegung der Patente noch nicht erfolgt.
Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-10.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-11 |
| Problemfeld | Sicherheitsforschung und -prüfung |
| Name des Indikators | Öffentliche Ausgaben für die Risikoforschung im Bereich grüner Gentechnik |
| Datenquelle | <p>www.biosicherheit.de/aktuell/132.doku.html www.fz-juelich.de/ptj/biologische-sicherheitsforschung www.bmbf.de/de/2303.php www.gruene-gentechnik.de/dgg/dokumente/GG-BMBF.pdf</p> <p>Zugriff: November 2008, Stand: November 2008.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Die Angaben beziehen sich auf die seitens der Bundesministerien BMBF und BMU finanzierte Programme; nicht berücksichtigt sind Aufwendungen der Bundesländer und der EU. Nicht erfasst werden außerdem Kosten, die im Rahmen von Zulassungsverfahren entstehen, die von privatwirtschaftlichen Unternehmen betrieben werden. |
| Gliederung der Darstellung | BMBF/BMU |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | <p>Als potenzielle ökologische Risiken der grünen Gentechnologie werden u. a. die Auskreuzung von Transgenen zu artverwandten Wildpflanzen, der Gentransfer auf artfremde Organismen (horizontaler Gentransfer), Resistenzbildungen, Schädigungen von Nicht-Ziel-Organismen und Reduktion der biologischen Vielfalt diskutiert. Bezogen auf den Menschen sind als potenzielle Risiken die Übertragung bzw. die Neuausbildung allergener oder toxischer Inhaltsstoffe in der Diskussion. In welchem Maße der Einsatz der grünen Gentechnik tatsächlich das ökologische Gleichgewicht tangiert sowie mögliche gesundheitliche Implikationen werden wissenschaftlich sehr kontrovers beurteilt. In der EU ist für jede gentechnisch veränderte Pflanze vor ihrer Zulassung eine Sicherheitsbewertung durchzuführen, die sowohl diese ökologischen als auch gesundheitlichen Fragen umfasst. Zudem ist nach Zulassung ein Nachgenehmigungsmonitoring durchzuführen. Die grüne Gentechnik ist somit mit erheblichen Kosten in den Bereichen Risikoforschung und Risikomanagement verknüpft.</p> <p>Die Höhe öffentlicher Ausgaben für die Risikoforschung ist nicht eindeutig zu interpretieren. Zwar kann sie die Intensität der Anstrengungen aufzeigen, mögliche Risiken auszuschließen. Andererseits sagt sie nichts über die Eintrittswahrscheinlichkeit und Schadensintensität eines Risikos aus.</p> <p>Der Indikator gibt in seiner dargestellten Form ausschließlich die öffentlichen Forschungsausgaben des BMBF in diesem Bereich wieder. Angaben zu möglichen BMVEL- und BMU-Projekten, die sich mit Fragen der Risikoforschung im Bereich der grünen Gentechnologie beschäftigen, waren nicht öffentlich verfügbar.</p> |

Abbildung 13: Öffentliche Ausgaben für die Risikoforschung im Bereich grüner Gentechnik 2000–2007



■ BMBF ■ BMU

Angaben in Millionen Euro.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-11.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GG-12 |
| Problemfeld | Stand der Kommerzialisierung |
| Name des Indikators | Anteil gentechnisch veränderter Sorten an zugelassenen Sorten |
| Datenquelle | Bundessortenamt; Datenbankabfrage. Unter: www.bundessortenamt.de/internet20/InfoIP/04/1083 der EU; http://europa.eu.int/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/04/1083&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en www.transgen.de www.bundessortenamt.de/internet30/fileadmin/Files/PDF/BlfS_Sonderheft.pdf Zugriff: September 2008, Stand: September 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Sobald eine neue Sorte in einem Mitgliedsland der EU zugelassen wird, wird die EU-Kommission davon unterrichtet und ersucht, die Sorte durch Veröffentlichung im Amtsblatt in den gemeinsamen Katalog aufzunehmen. Nur die dort verzeichneten Sorten können EU-weit in den Verkehr gebracht werden. Alle anderen Sorten sind nur in dem jeweiligen Mitgliedsstaat zugelassen. |

Tabelle 8: Anteil gentechnisch veränderter Sorten an zugelassenen Sorten

| | 2004 | | | | 2005 | | | | 2006 | | | |
|------------|---------|-----|---|----|---------|-----|-----|----|---------|-----|-----|--------|
| | Insg. D | GVO | | | Insg. D | GVO | | | Insg. D | GVO | | |
| | | D | % | EU | | D | % | EU | | D | % | EU |
| Mais | 205 | | | 17 | 227 | 5 | 2,2 | 31 | 258 | 5 | 2,2 | ca. 40 |
| Raps | 91 | | | | 106 | | | | 106 | | | |
| Zuckerrübe | 132 | | | | 159 | | | | 172 | | | |
| Kartoffel | 182 | | | | 193 | | | | 211 | | | |

Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen trotz gleicher Datenquelle wegen statistischer Änderungen möglich.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-12.



Gliederung der Darstellung

Berechnungshäufigkeit

Aussagefähigkeit

Die Abfrage der Datenbank des Bundessortenamtes erfolgte für diejenigen landwirtschaftlichen Nutzpflanzenarten (ohne Gemüse), für die in Deutschland transgene Sorten freigesetzt wurden.

nach Nutzpflanzenarten: Mais, Raps, Zuckerrübe, Kartoffel

jährlich

Mit der Einführung gentechnisch veränderter Pflanzensorten wird sowohl die Ausdehnung der Sortenvielfalt verbunden als auch die Gefahr, dass sich der Anbau auf wenige Pflanzenarten und -sorten beschränkt und die Biodiversität abnimmt.

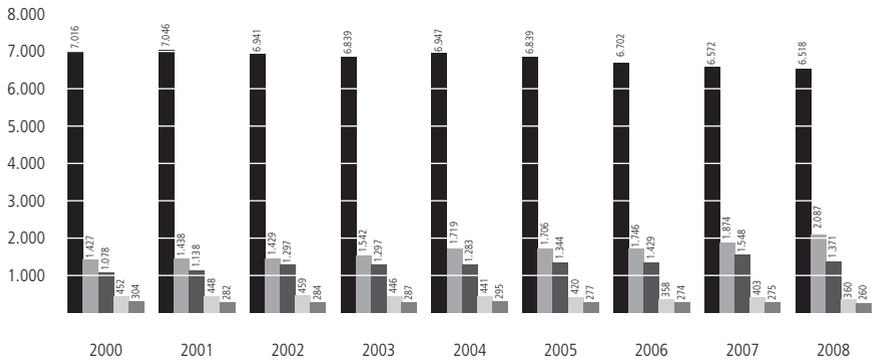
Der Indikator bezieht sich auf die im Sortenkatalog gelisteten Sorten. Da für die Sortenzulassung wie für die Zulassungs-Erneuerung Gebühren für die Saatgutzüchter anfallen, erscheinen nicht alle existierenden Sorten (gerade vorhandene ältere Sorten) im Sortenkatalog. Keine Aussage trifft der Indikator hinsichtlich des tatsächlichen Anbaus gentechnisch veränderter Sorten.

Fortsetzung von Tabelle 8

| | 2007 | | | | 2008 | | | |
|------------|------------|-----|-----|----|------------|-----|-----|----|
| | Insg. D | GVO | | | Insg. D | GVO | | |
| D | | % | EU | D | | % | EU | |
| Mais | 256 | 5 | 2,0 | 54 | 244 | 7 | 2,9 | 70 |
| Raps | 104 | | | | 99 | | | |
| Zuckerrübe | 179 | | | | 195 | | | |
| Kartoffel | 210 | | | | 210 | | | |

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-13 |
| Problemfeld | Stand der Kommerzialisierung |
| Name des Indikators | Anbauflächen einzelner Kulturarten |
| Datenquelle | Statistisches Bundesamt. Unter: www.destatis.de Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | keine Angabe |
| Gliederung der Darstellung | Nutzpflanzenarten: Mais, Raps und Rübsen, Zuckerrübe, Kartoffel und Getreide |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Mit der Einführung gentechnisch veränderter Pflanzensorten wird sowohl die Ausdehnung der Sortenvielfalt verbunden als auch die Gefahr, dass sich der Anbau auf wenige Pflanzenarten und -sorten beschränkt und die Biodiversität abnimmt. Der Indikator misst Veränderungen in der landwirtschaftlichen Produktion und kann Hinweise darauf geben, ob und in welchem Maße durch den Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen (GG-12) der Anbau einzelner Arten zu- oder abnimmt. Einbezogen ist dabei die Möglichkeit, dass die ackerbauliche Flächennutzung insgesamt durch Zu- oder Abnahme anderer Formen der Flächennutzung variieren kann. Zu beachten ist, dass solche Veränderungen auch andere Ursachen haben können (z. B. Agrarpolitik, Verkaufspreise, Klima, neue konventionelle Sorten), sodass der Indikator vor allem Hintergrundinformationen für andere Indikatoren bereithält. |

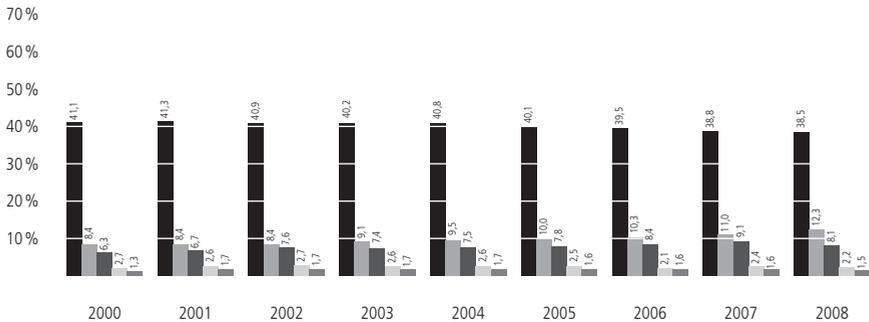
Abbildung 14: Anbauflächen einzelner Arten in Deutschland 2000–2008



Angaben in 1.000 ha. ■ Getreide ■ Mais ■ Raps und Rübsen ■ Zuckerrübe ■ Kartoffeln
Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-13.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GG-14 |
| Problemfeld | Stand der Kommerzialisierung |
| Name des Indikators | Flächenanteile einzelner Arten an der landwirtschaftlichen Nutzfläche (Kulturartendiversität) |
| Datenquelle | Statistisches Bundesamt. Unter: www.destatis.de Zugriff: Februar 2009, Stand: Februar 2009. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | keine Angabe |
| Gliederung der Darstellung | nach Nutzpflanzenarten: Mais, Raps und Rübsen, Zuckerrübe, Kartoffel und Getreide |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Mit der Einführung gentechnisch veränderter Pflanzensorten wird sowohl die Ausdehnung der Sortenvielfalt verbunden als auch die Gefahr, dass sich der Anbau auf wenige Pflanzenarten und -sorten beschränkt und die Biodiversität abnimmt. Der Indikator misst Veränderungen in der landwirtschaftlichen Produktion und kann Hinweise darauf geben, ob und in welchem Maße durch den Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen der Anbau einzelner Arten zu- oder abnimmt. Zu beachten ist, dass solche Veränderungen auch andere Ursachen haben können (z. B. Agrarpolitik, Verkaufspreise, Klima, neue konventionelle Sorten), sodass der Indikator vor allem Hintergrundinformationen für andere Indikatoren bereithält. |

Abbildung 15: Flächenanteile einzelner Arten an der landwirtschaftlichen Nutzfläche in Deutschland 2000–2008



Angaben in %. ■ Getreide ■ Mais ■ Raps und Rübsen ■ Zuckerrübe ■ Kartoffeln
Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-14.

| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GG-15 |
| Problemfeld | Stand der Kommerzialisierung |
| Name des Indikators | Flächenanteile gentechnisch veränderter Sorten an der landwirtschaftlichen Nutzfläche |
| Datenquelle | <p>BVL: Statistik der einzelnen Bundesländer: 2006: www.bvl.bund.de/cln_027/nn_491980/DE/06__Gentechnik/00__doks__downloads/auswertung__stareg__bundeslaender__06.html 2007: www.bvl.bund.de/cln_027/nn_491980/DE/06__Gentechnik/00__doks__downloads/auswertung__stareg__bundeslaender07.html 2008: www.bvl.bund.de/cln_027/DE/06__Gentechnik/00__doks__downloads/auswertung__stareg__bundeslaender__08,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/auswertung__stareg__bundeslaender__08.pdf</p> <p>Landwirtschaftliche Bodennutzung – Landwirtschaftlich genutzte Flächen 2007. Unter: https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1022060</p> <p>Landwirtschaftliche Bodennutzung – Landwirtschaftlich genutzte Flächen 2008. Unter: https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1023319</p> <p>Zugriff: Januar 2009, Stand: Januar 2009.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich und eigene Recherche |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Der Anteil der Anbauflächen mit gv-Sorten wird in Relation zur landwirtschaftlichen Nutzfläche betrachtet. |
| Gliederung der Darstellung | nach Bundesländern |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | <p>Mit der Einführung gentechnisch veränderter Pflanzensorten wird sowohl die Ausdehnung der Sortenvielfalt verbunden als auch die Gefahr, dass sich der Anbau auf wenige Pflanzenarten und -sorten beschränkt und die Biodiversität abnimmt.</p> <p>Für diesen Indikator liefern die beiden Indikatoren GG-13 „Anbauflächen einzelner Kulturarten“ und GG-14 „Flächenanteile einzelner Arten an der landwirtschaftlichen Nutzfläche (Kulturartendiversität)“ die entscheidenden Hintergrundinformationen. Möglich wird, die von diesen beiden Indikatoren gemessenen Veränderungen auf die Einführung gentechnisch veränderter Sorten zurück zu führen. Gleichzeitig zeichnet der Indikator ein detailliertes Bild darüber, wie sich der Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen in der landwirtschaftlichen Primärproduktion entwickelt.</p> |

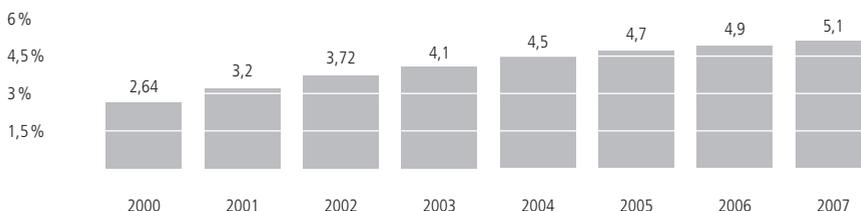
**Tabelle 9: Flächenanteil gentechnisch veränderter Sorten
an der landwirtschaftlichen Nutzfläche einer Kulturart**

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

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-15.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-16 |
| Problemfeld | Koexistenz und Haftungsfragen |
| Name des Indikators | Flächenanteil des Ökolandbaus an der gesamten landwirtschaftlichen Nutzfläche |
| Datenquelle | BLE; AGÖL; BÖLW; Statistisches Bundesamt, ZMP, unter: www.oekolandbau.de/index.cfm/uuid/0005EA68BB861F27B64A6521C0A8D816/and_uuid/00078887C1BD10EBBF306666C0A87836 www.oekolandbau.de/erzeuger/fachuebergreifende-themen/oeko-landbau-in-zahlen/ Zugriff: September 2008, Stand: September 2008. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Zu Grunde gelegt wird die Fläche, die in Deutschland nach der EG-Öko-Verordnung bewirtschaftet wird. |
| Gliederung der Darstellung | siehe Abbildung |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Der ökologische Anbau wird von vielen Kritikern der grünen Gentechnik als alternative Landwirtschaftsform herausgestellt und bevorzugt. Der Indikator ist insbesondere hinsichtlich der Koexistenz beider Anbauformen von Interesse, und im Vergleich mit den Anbauflächen gentechnisch veränderter Pflanzen gibt er Hinweise auf verschiedene Wechselwirkungen: So könnte die Auskreuzung von Transgenen aufgrund der für ökologische Produkte geltenden Garantie der vollständigen Gentechnikfreiheit zu Absatzproblemen und zu einem Rückgang des ökologischen Anbaus führen. Bei hohem Haftungsrisiko der Landwirte, die gentechnisch veränderte Pflanzen anbauen, könnte bei der Auskreuzung von Transgenen die Wechselwirkung in entgegengesetzte Richtung wirken und ein Hemmnis für den Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen darstellen. Andererseits könnte der kommerzielle Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen parallel auch eine verstärkte Nachfrage nach gentechnikfreien Produkten auslösen und damit zu einer Ausdehnung der Ökoanbaufläche beitragen. Zu beachten ist, dass der Anbau gentechnisch veränderter Sorten nicht den einzigen Faktor darstellt, der die Fläche des Ökolandbaus beeinflusst; wichtige Einflussfaktoren sind beispielsweise die Agrarpolitik und die Nachfrageseite. |

Abbildung 16: Flächenanteil des Ökolandbaus an der gesamten landwirtschaftlichen Nutzfläche in Deutschland



Angaben in %.
Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-16.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-17 |
| Problemfeld | Akzeptanz |
| Name des Indikators | Verbraucherakzeptanz der grünen Gentechnologie |
| Datenquelle | <p>(1) Greenpeace e.V.: Ergebnisse einer Emnid-Studie (September bis November 2003). Unter: www.greenpeace.org/deutschland/?page=/deutschland/greenpeace/jahresrueckblicke/jahresrueckblick-2003/6--aktionen-im-november-und-dezember-2003</p> <p>(2) Institut für Demoskopie Allensbach (2001): Verändertes Meinungsklima gegenüber der Gentechnologie. Unter: www.bio-scope.org/attach/pdf/umfragegesamt.pdf</p> <p>(3) Eurobarometer 58.0 (2002). Unter: http://europa.eu.int/comm/public_opinion/archives/eb/ebs_177_en.pdf</p> <p>(4) Eurobarometer 64.3 (2005). Unter: www.ec.europa.eu/research/press/2006/pdf/pr1906_eb_64_3_final_report-may2006_en.pdf</p> <p>(5) www.keine-gentechnik.de/bibliothek/basis/studien/forsa_umfrage_geenfood_050730.pdf</p> <p>(6) Consumerchoice, King's College London (2008). Unter: www.kcl.ac.uk/schools/biohealth/research/nutritional/consumerchoice/downloads.html</p> <p>(7) Umweltbewusstsein in Deutschland 2000: www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3268.pdf 2002: www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3269.pdf 2004: www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/2792.pdf 2006: www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3113.pdf 2008: www.bmu.de/files/pdfs/allgemein/application/pdf/broschuere_umweltbewusstsein_2008.pdf</p> <p>Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Akzeptanzuntersuchungen mit Fragestellungen zu gentechnisch veränderten Pflanzen und gentechnisch veränderten Lebensmitteln für Deutschland. Die Daten sind wegen unterschiedlicher Fragestellung und Arbeitsmethoden nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. |
| Gliederung der Darstellung | nach Studien und Fragestellungen |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig/zweijährig/mehrfach |
| Aussagefähigkeit | <p>Die Verbraucherakzeptanz landwirtschaftlicher Produkte, die unmittelbar oder mittelbar aus gentechnisch veränderten Pflanzen gewonnen wurden, ist von entscheidender Bedeutung für den kommerziellen Erfolg gentechnisch veränderter Pflanzen. Trotz des prinzipiellen methodischen Problems der Übertragbarkeit geäußerter Angaben auf reales Verhalten dienen quantitative Akzeptanzuntersuchungen Befürwortern wie Kritikern der grünen Gentechnologie gleichermaßen als Argumentationshilfe: Erstere greifen Akzeptanzsteigerungen und die Zustimmung zu konkreten Anwendungszielen der grünen Gentechnologie auf, letztere sehen konstant niedrige oder fallende Akzeptanzwerte als Bestätigung ihrer kritischen Haltung.</p> <p>Vor diesem Hintergrund empfiehlt es sich, erstens anwendungsbezogene Fragen von pauschalen Einschätzungen zu unterscheiden sowie zweitens Aussagen zu gentechnisch veränderten Pflanzen von solchen über gentechnisch veränderte Lebensmittel zu trennen. Generell sind die vom Indikator erfassten quantitativen Ergebnisse hinsichtlich gewählter Arbeits- und Auswertungsmethodik zu bewerten. Direkt vergleichbar sind nur periodisch wiederkehrende Untersuchungen mit gleichem Aufbau, gleichen Fragen und gleicher Auswertungsmethodik.</p> |

Tabelle 10: Umfrageergebnisse zur Verbraucherakzeptanz der grünen Gentechnologie

| Untersuchte Frage | Untersuchungsjahr (Quelle) | Stimmen zu | Lehnen ab | Gesamtbefragte |
|--|----------------------------|-----------------------|------------------------|----------------|
| Würden Sie sich mit genetisch veränderten Nahrungsmitteln ernähren? | 2003(1) | 19,5 % | 74,4 % | 4.042 |
| Wie wichtig finden Sie eine Kennzeichnung von genetisch veränderten Nahrungsmitteln? | 2003(1) | 88,4 % findet wichtig | 2,6 % findet unwichtig | 4.042 |
| Stimmen Sie persönlich der Vermischung von Saatgut mit Gen-Samen zu oder lehnen Sie dies ab? | 2003(1) | 10,3 % | 68,3 % | 4.042 |
| Stimmen Sie persönlich der Verwendung von gentechnisch verändertem Tierfutter zu oder lehnen Sie dies ab? | 2003(1) | 9,7 % | 72,1 % | 4.042 |
| Finden Sie die Nutzung der Gentechnologie gut zur Züchtung von Getreide und anderen Pflanzen, um sie gegen Schädlinge und Krankheiten immun zu machen? | 1998 (2) | 38 % | 37 % | 2.049 |
| | 2001(2) | 46 % | 31 % | 2.049 |
| Finden Sie die Nutzung der Gentechnologie gut zur Züchtung von Getreide und anderen Pflanzen, um die Ernteerträge zu erhöhen? | 1998(2) | 29 % | 48 % | 2.049 |
| | 2001(2) | 37 % | 41 % | 2.049 |
| Es sollten rasche Fortschritte gemacht werden um mit Hilfe der Gentechnik Pflanzen und Getreidesorten zu entwickeln, die auch in kargen Gegenden der Dritten Welt angepflanzt werden können. | 2001(2) | 67 % | 20 % | 2.049 |
| Es sollten rasche Fortschritte gemacht werden um mit Hilfe der Biotechnologie Obst- und Gemüsesorten zu entwickeln, die lange frisch bleiben. | 2001(2) | 26 % | 57 % | 2.049 |

| | | | | |
|---|----------|--------------------|---|-----------------|
| Würden Sie GV-Nahrungsmittel kaufen und essen? (Annahme unterschiedlicher Gründe wie weniger Pestizide enthaltend, umweltfreundlicher, besserer Geschmack, Angebot in einem Restaurant, weniger Fett enthaltend, sind billiger) | 2002 (3) | 24–40 % | 48 – 65 % | mehrere Tausend |
| | 2005 (4) | 36–58 % | 38–58 % | |
| Unterstützung gentechnisch veränderter Pflanzen (mehrere Einzelfragen) in Deutschland. | 1999 (3) | 69 % ^{*)} | | mehrere Tausend |
| | 2002 (3) | 67 % ^{*)} | | |
| | 2005 (4) | k. A. | | |
| Unterstützung gentechnisch veränderter Lebensmittel (mehrere Einzelfragen) in Deutschland. | 1999 (4) | 49 % ^{*)} | | mehrere Tausend |
| | 2002 (3) | 48 % ^{*)} | | |
| | 2005 (4) | 30 % ^{*)} | | |
| Würden Sie gv-Nahrungsmittel kaufen, wenn sie besser schmecken? | 1999 (4) | 22 % | 66 % | 16.082 |
| Würden Sie mehr für Nicht-gv-Nahrungsmittel bezahlen? | 1999(4) | 53 % | 36 % | 16.082 |
| Lehnen Sie gentechnisch veränderte Bestandteile in der Nahrung ab? (ganz Deutschland) | 2005 (5) | 79 % | 17 % (ist es egal, wenn der Preis stimmt) | 1.001 |
| Würden Sie Lebensmittel kaufen, die gentechnisch veränderte Inhaltsstoffe enthalten? | 2008 (6) | 12,9 % | 74,4 % | 317 |

*) Prozentangaben in Bezug auf „decided public“ 1999: 49 % aller Befragten; 2002: 45 % aller Befragten; 2005: 49 % aller Befragten.
Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-17.

Tabelle 11: Kaufbereitschaft für Lebensmittel mit gentechnisch veränderten Inhaltsstoffen

| Angaben in % | 2000 ¹⁾ | 2002 ¹⁾ | 2004 ²⁾ | 2006 ²⁾ | 2008 ²⁾ |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| ja | 6 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| eventuell | 19 | 21 | 17 | 21 | 21 |
| eher nicht | 32 | 35 | 31 | 33 | 32 |
| überhaupt nicht | 43 | 39 | 46 | 40 | 33 |
| Anzahl der Gesamtbefragten | 2.018 | 2.316 | 2.018 | 2.034 | 2.021 |

1) Frage bis 2002: In jüngster Zeit wird viel über gentechnisch behandelte und gentechnisch hergestellte Lebensmittel und Lebensmittelzusätze diskutiert. Würden Sie solche Lebensmittel kaufen?

2) Ab 2004 leicht veränderte Frage gegenüber Vorjahren: In den kommenden Jahren ist damit zu rechnen, dass der Anbau von gentechnisch veränderten Pflanzen auch in Europa von den Behörden genehmigt wird. Würden Sie Lebensmittel aus gentechnisch veränderten Organismen kaufen?

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-17.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-18 |
| Problemfeld | Akzeptanz |
| Name des Indikators | Akzeptanz gentechnisch veränderter Pflanzen bei Landwirten (gentechnikfreie Regionen) |
| Datenquelle | <p>www.faire-nachbarschaft.de www.bund.net/lab/reddot2/pressemitteilungen_3989.htm Statistisches Bundesamt. Unter: www.destatis.de/basis/d/forst/forstab1.php www.gentechnikfreie-regionen.de/regionen-gemeinden/zahlen-fakten-analysen/aktuelle-zahlen.html</p> <p>Zugriff: Dezember 2008, Stand: November 2008.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | keine Angabe |
| Gliederung der Darstellung | <p>a) Anzahl der „gentechnikfreien“ Regionen b) Anzahl der mitunterzeichnenden Betriebe c) Fläche</p> |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | <p>Wiedergegeben wird die geäußerte Bereitschaft von Landwirten, zunächst für einen begrenzten Zeitraum freiwillig auf den Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen und die Verwendung gentechnisch veränderter Tierfuttermittel zu verzichten. Dabei wird nicht unterschieden, ob in den so genannten gentechnikfreien Region konventionell oder ökologisch produzierende Landwirtschaftsbetriebe zusammengeschlossen sind. Ebenfalls unberücksichtigt bleibt, inwieweit es sich um kompakt geschlossene oder einzeln verstreute Flächen handelt.</p> <p>Der Indikator gibt einen Hinweis darauf, inwieweit gentechnisch veränderte Pflanzen bei Landwirten auf Ablehnung treffen und für gesellschaftliche Konflikte in den Anbauregionen stehen. Allerdings bleibt offen, in welchem Maße diese Absichtserklärung mit tatsächlichem Handeln korreliert, sobald eine Koexistenz bei Anbau, Verarbeitung und Vermarktung für gentechnisch veränderte Pflanzen großflächig etabliert ist und damit Kosten- und Nutzenfaktoren feststehen.</p> <p>Für die Zukunft ist zu beobachten, wie sich die Initiative „gentechnikfreier Regionen“ entwickelt und wie groß der Anteil konventionell wirtschaftender Betriebe ist.</p> |

Tabelle 12: „Gentechnikfreie“ Regionen

| | 2004 | Anteil | 2005 | Anteil | 2006 | Anteil | 2007 | Anteil | 2008 | Anteil |
|-----------------------------|--|--------|--|--------|--|--------|--|--------|--|--------|
| „Gentechnikfreie“ Regionen | 50 | | 53 | | 63 | | 98 | | 105 | |
| Mitunterzeichnende Betriebe | 11.600 (gesamt 2003: 420.697) | 2,8% | 11.000 (gesamt 2005: 396.581) | 2,8% | 20.357 (gesamt 396.581) | 5,1% | 20.949 (gesamt 2005: 396.581) | 5,3% | 22.265 (gesamt: 2007: 374.514) | 5,9% |
| Fläche (ha) | 430.000 (gesamt 2003: 17.007. 968) | 2,5% | 451.000 (gesamt 2005: 17.023. 959) | 2,6% | 697.478 (gesamt 2005: 17.023. 959) | 4,1% | 725.003 (gesamt 2006: 16.951. 000) | 4,3% | 772.281 (gesamt 2007: 16.954. 329) | 4,6% |

Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen trotz gleicher Datenquelle wegen statistischer Änderungen möglich.
Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-18.

| | |
|----------------------------------|---|
| Laufende Nr. | GG-19 |
| Problemfelder | Akzeptanz + Stand der Kommerzialisierung |
| Name des Indikators | Akzeptanz gentechnisch veränderter Pflanzen bei Landwirten (geäußerte Zustimmung) |
| Datenquelle | (1) Informationsdienst Gentechnik, Studie der Wickert Institute im Auftrag. von Greenpeace e.V. 2002. Unter: www.keine-gentechnik.de/bibliothek/basis/studien/gp_bauern_umfrage_031001.pdf (2) Voss, J. (2008): Customer Relationship Management im Agribusiness. Göttingen:112 – 115. Zugriff: Februar 2009, Stand: Februar 2009. |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Akzeptanzuntersuchungen mit Fragestellungen zu gentechnisch veränderten Pflanzen bei Landwirten in Deutschland. Die Daten sind wegen unterschiedlicher Fragestellung und Arbeitsmethoden nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. |
| Gliederung der Darstellung | nach Studien und Fragestellungen |
| Berechnungshäufigkeit | einmalig |
| Aussagefähigkeit | Die Landwirte sind ein wichtiger Teil der Wertschöpfungskette, innerhalb derer der ökonomische Nutzen des Gentechneinsatzes bei Pflanzen verteilt wird. Bisherige gentechnische Veränderungen zielen unmittelbar auf den Anbau (Insektenresistenz, Herbizidtoleranz) und versprechen nicht zuletzt den Landwirten wirtschaftliche Vorteile. Der Indikator reflektiert zum einen die Akzeptanz der Landwirte und ihres Umfelds von gv-Saatgut zum anderen zeigt er die geäußerte Bereitschaft der Landwirte, gentechnisch veränderte Pflanzen anzubauen und liefert damit einen Hinweis darauf, inwieweit die Landwirte wirtschaftliche Vorteile für sich selbst sehen. Offen ist, in welchem Maße die geäußerte Bereitschaft mit tatsächlichem Handeln korreliert, sobald eine Koexistenz bei Anbau, Verarbeitung und Vermarktung für gentechnisch veränderte Pflanzen großflächig etabliert ist und damit Kosten- und Nutzenfaktoren feststehen. Zudem sind die vom Indikator erfassten quantitativen Ergebnisse hinsichtlich gewählter Arbeits- und Auswertungsmethodik zu bewerten. |

Tabelle 13: Akzeptanz gentechnisch veränderter Pflanzen bei Landwirten

| Untersuchte Frage | Untersuchungsjahr | Stimmen zu | Lehnen ab | Gesamtbefragte |
|---|--------------------|------------|-----------|----------------|
| Würden Sie in Zukunft gentechnisch verändertes Saatgut anbauen? | 2002 ¹⁾ | 17 % | 70 % | 1.031 |
| Würden Sie gentechnisch verändertes Tierfutter verwenden? | 2002 ¹⁾ | 11 % | 72 % | 1.031 |

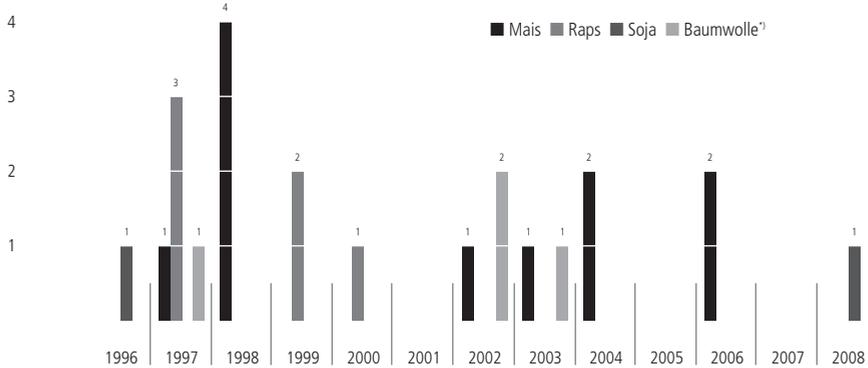
| Untersuchte Frage | Untersuchungsjahr | trifft gar nicht zu | trifft nicht zu | teils/teils | trifft voll zu | trifft voll und ganz zu | Gesamtbefragte |
|--|--------------------|---------------------|-----------------|-------------|----------------|-------------------------|-------------------|
| Ich lehne die grüne Gentechnik ab. | 2006 ²⁾ | 4,2 % | 37,7 % | 42,5 % | 11,8 % | 3,8 % | 370 ³⁾ |
| Ich plane, zukünftig GV-Saatgut einzusetzen. | 2006 ²⁾ | 13,4 % | 37,1 % | 26,2 % | 22,4 % | 1,0 % | 370 ³⁾ |
| Entscheiden Sie sich für den Anbau des GV-Saatgutes? | 2006 ²⁾ | 9,1 % | 19,8 % | 11,7 % | 47,4 % | 12,0 % | 370 ³⁾ |
| Der Einsatz von GV-Saatgut wird in meiner Familie akzeptiert. | 2006 ²⁾ | 4,3 % | 14,1 % | 26,6 % | 46,6 % | 8,5 % | 370 ³⁾ |
| Der Einsatz von GV-Saatgut wird in meinem Berufskollegenkreis selbstverständlich werden. | 2006 ²⁾ | 1,0 % | 17,5 % | 47,1 % | 31,5 % | 2,9 % | 370 ³⁾ |

1)/2) Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-19.

3) Die räumliche Verteilung der Befragten konzentriert sich auf Nordwestdeutschland.

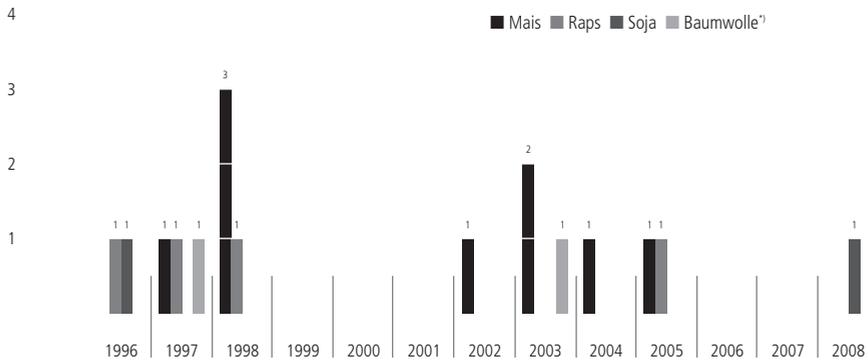
| | |
|----------------------------------|--|
| Laufende Nr. | GG-20 |
| Problemfelder | Akzeptanz + Stand der Kommerzialisierung |
| Name des Indikators | Anzahl als Lebensmittel und Futtermittel zugelassener gentechnisch veränderter Pflanzen |
| Datenquelle | <p>GENETICALLY MODIFIED (GM) FOODS AUTHORISED IN THE EUROPEAN UNION UNDER THE NOVEL FOOD REGULATION (EC) 258/97. Unter: http://europa.eu.int/comm/food/food/biotechnology/authorisation/258-97-ec_authorized_en.pdf</p> <p>GMOS AUTHORISED FOR FEED USE IN THE EUROPEAN UNION IN ACCORDANCE WITH DIRECTIVES 90/220/EEC AND 2001/18/EC. Unter: http://europa.eu.int/comm/food/food/biotechnology/authorisation/2001-18-ec_authorized_en.pdf</p> <p>NOTIFICATIONS OF EXISTING PRODUCTS RECEIVED BY THE COMMISSION PURSUANT TO ARTICLES 8 AND 20 OF REGULATION (EC) 1829/2003 ON GM FOOD AND FEED. Unter: http://europa.eu.int/comm/food/food/biotechnology/gmfood/notifications_existing_products.pdf</p> <p>Zusammenstellung unter: www.transgen.de/zulassung</p> <p>Zugriff: Dezember 2008, Stand: Dezember 2008.</p> |
| Verfügbarkeit der Daten | öffentlich |
| Abgrenzung der Berechnungsgrößen | Summe der als Lebensmittel und Futtermittel zugelassenen gentechnisch veränderten Pflanzen (inklusive Import) |
| Gliederung der Darstellung | nach Nutzenpflanzenart: Mais, Raps, Soja, Baumwolle |
| Berechnungshäufigkeit | jährlich |
| Aussagefähigkeit | Der Indikator zeigt die Summe der als Lebensmittel und Futtermittel zugelassenen gentechnisch veränderten Pflanzen. Bei den Zulassungen wird differenziert zwischen dem Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen in der EU, der Einfuhr gentechnisch veränderter Pflanzen in die EU und der Verwendung der gentechnisch veränderten Pflanzen als Lebensmittel oder Futtermittel. |

Abbildung 17: In der EU als Lebensmittel zugelassene gentechnisch veränderte Pflanzen



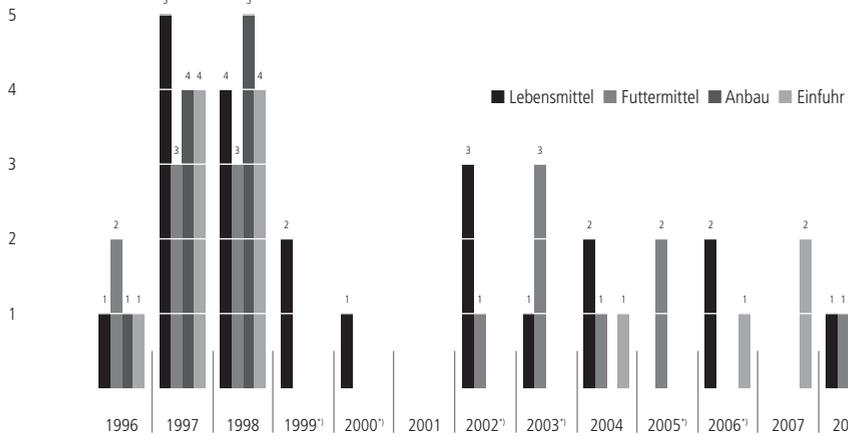
*) Öl aus Baumwollsaat.
Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-20.

Abbildung 18: In der EU als Futtermittel zugelassene gentechnisch veränderte Pflanzen



*) Öl aus Baumwollsaat.
Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-20.

Abbildung 19: In der EU als Futter- und Lebensmittel zugelassene gentechnisch veränderte Pflanzen differenziert nach Anbau und Einfuhr



Doppelzählungen möglich, da gleichzeitig Zulassung als Lebens- und Futtermittel möglich.

*) Teilweise Klassifikation lediglich nach Lebens- und Futtermittel, aber nicht nach Anbau/Einfuhr.

Quelle: siehe Indikatorenblatt GG-20.

5.7 Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

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

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

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

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

Für dieses Ziel fehlt in Deutschland unverändert eine konsistente Politik: Während das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) technologische Entwicklungen und die Sicherheitsforschung fördert, bremst das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) die konkrete Anwendung von Ergebnissen. Mögliche Innovationspotenziale für die Landwirtschaft bleiben ungenutzt und auch die Forschung selbst wird behindert.

Für die Entwicklung neuer gv-Sorten und für die ökologische Sicherheitsforschung, bei der Deutschland international mit führend ist, sind Freilandexperimente unabdingbar. Die Zerstörung von genehmigten Freilandversuchen ist weder ein legitimes Mittel des Protestes noch rechtsstaatlich tolerierbar.

Bereits jetzt droht der deutschen Forschung auf der Ebene der Anwendungsforschung die Abkopplung von internationalen Forschungsprogrammen zur grünen Gentechnik. Diese gilt es ebenso zu verhindern, wie die weitere Abwanderung der gewerblichen Forschung und der Nachwuchswissenschaftler/-innen ins Ausland, welches den dauerhaften Verlust wissenschaftlicher Expertise bedeutet. Das wissenschaftliche und personelle Know How auf dem Gebiet der grünen Gentechnologie muss als Motor zukünftiger Innovationen langfristig in Deutschland gesichert werden.

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

Potenzielle gesundheitliche Risiken werden für jeden Einzelfall im Rahmen der verbindlichen Zulassung intensiv überprüft. Nach über einem Jahrzehnt ihrer Nutzung existiert kein Beleg dafür, dass zugelassene transgene Pflanzen besondere negative gesundheitliche Wirkungen besitzen. Anders lautende öffentliche Berichte konnten einer wissenschaftlichen Prüfung nicht standhalten.

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

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

Die umfangreiche wissenschaftliche Überprüfung möglicher Risiken durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat sich bewährt, und der wissenschaftlichen Qualität der Expertise ist keine konkrete Fehlerhaftigkeit vorzuwerfen. Das in der EU gültige Vorsorgeprinzip darf nicht dazu missbraucht werden, den Einsatz von gv-Pflanzen ohne konkreten wissenschaftlichen Nachweis einer Gefährdung von Natur oder Mensch einzuschränken.

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

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

Weltweit besitzen – anders als in Deutschland – gv-Pflanzen beim Anbau sowie bei Futter- und Lebensmitteln eine wachsende Bedeutung. Trotz des höheren Preises für das Saatgut können auch gerade Kleinbauern in Schwellenländern vom Anbau von gv-Sorten profitieren, da sich Verluste durch einen Schädlingsbefall reduzieren. Eine Abhängigkeit der Landwirte, ausschließlich auf einen einzigen Saatgutanbieter angewiesen zu sein, besteht derzeit nicht. Auch bedeuten Patente, die die Nutzung der Vorjahresernte zur Aussaat (Nachbau) mit Lizenzgebühren verknüpfen, keine höhere Abhängigkeit im Vergleich zu den vielfach eingesetzten Hybridsorten.

Landwirte müssen auch in Zukunft die faire Wahlmöglichkeit behalten, Sorten anzubauen, die ohne Gentechnik hergestellt wurden. Für die Zukunft muss außerdem sichergestellt bleiben, dass Patente allein auf Erfindungen erhoben werden dürfen, nicht aber auf die bloße Gensequenz, die auch in traditionellen Landsorten enthalten ist.

6. Querschnitt Grundlagenforschung: Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Technik

Inhaltsübersicht

| | | |
|-------|--|-----|
| 6.1 | Die Zukunft von Humangenomforschung und Systembiologie | 341 |
| 6.2 | Die Zukunft der Genomsequenzierung: Auf dem Wege zum „Persönlichen Genom“ | 347 |
| 6.2.1 | Einführung | 347 |
| 6.2.2 | Next Generation Sequencing: Gegenwärtige Situation und Perspektiven | 348 |
| 6.2.3 | Variabilität des menschlichen Genoms: Krankheitsrelevante und funktionell neutrale Varianten | 349 |
| 6.2.4 | Genomsequenzierung: Schlüssel zum Verständnis der Pathogenese komplexer Krankheiten | 350 |
| 6.2.5 | Was ist zu tun? | 351 |
| 6.2.6 | Vorläufiges Resümee und Empfehlungen für die Forschungsförderung | 354 |
| 6.3 | Neue RNA-Technologien | 355 |
| 6.3.1 | Strukturforschung | 356 |
| | 6.3.1.1 Datenbanken für Strukturkoordinaten | 356 |
| | 6.3.1.2 Strukturvorhersage und de-novo-Design | 357 |
| 6.3.2 | RNA-Technologien zur Blockade der Genexpression | 358 |
| | 6.3.2.1 Antisense-Oligonucleotide | 359 |
| | 6.3.2.2 Ribozyme | 360 |
| | 6.3.2.3 RNA-Interferenz | 360 |
| | 6.3.2.4 Micro-RNAs | 361 |
| 6.3.3 | Aptamere und Spiegelmere | 361 |
| 6.3.4 | Proteinbioreaktor | 362 |
| 6.3.5 | Noncoding-RNAs | 363 |
| | 6.3.5.1 Funktionen von „noncoding-RNAs“ | 364 |
| | 6.3.5.2 Perspektiven | 365 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 6.3.6 | Wirtschaftliches Potenzial | 365 |
| 6.3.7 | Ausblick | 367 |
| 6.4 | Bedeutung der Epigenetik für die Biomedizin | 367 |
| 6.4.1 | Entwicklung und gegenwärtiger Stand epigenetischer Forschung | 367 |
| 6.4.2 | Epigenetische Forschungsprogramme | 369 |
| 6.4.3 | Epigenetik und Biotechnologie | 370 |
| 6.4.4 | Definition epigenetischer Mechanismen | 371 |
| 6.4.5 | Epigenetik, Evolution und Umwelt: Konzepte transgenerationaler epigenetischer Vererbung | 372 |
| 6.4.6 | Molekulare Mechanismen der Epigenetik | 373 |
| 6.4.6.1 | DNA-Methylierung | 374 |
| 6.4.6.2 | Histonmodifikationen | 376 |
| 6.4.6.3 | Epigenetik und kleine RNAs | 378 |
| 6.5. | Kernaussagen und Handlungsempfehlungen | 380 |

6. Querschnitt Grundlagenforschung: Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Technik

Für den Bereich der Grundlagenforschung wurden in diesem Gentechnologiebericht exemplarisch vier Bereiche einer näheren Analyse unterzogen. Es sind dies erstens die Entwicklung systembiologischer Ansätze in ihrer Wechselwirkung mit der Humangenomforschung, zweitens die Entwicklung neuer Sequenziertechnologien und ihre Auswirkung auf die pathogenetische Diagnostik und Therapie, drittens das Entwicklungspotenzial von RNA-Technologien, und viertens die Entwicklung der Epigenetik. Für die Bereitstellung der nötigen Expertise danken wir Volker Erdmann, Hans-Hilger Ropers, Martin Vingron und Jörn E. Walter.

6.1 Die Zukunft von Humangenomforschung und Systembiologie*

Alle Lebensvorgänge beruhen auf der Umsetzung der Information im Erbmaterial, der DNA (oder RNA) des Organismus, in der molekularen Maschinerie der Zellen sowie auf den Interaktionen der Zellen und der Gewebe, aus denen ein Organismus gebildet wird. Die Genomforschung (und ihre gegenwärtige Erweiterung durch verschiedene ‚omics‘-Subdisziplinen) ermöglicht uns die systematische Identifikation und Untersuchung aller Komponenten, die an solchen Prozessen beteiligt sind und legt damit die Basis für eine Systembiologie. Diese steht für das Ziel, durch den Aufbau und die Verwendung prädiktiver Modelle aus der Kenntnis der Komponenten der verschiedenen Netzwerke sowie ihrer Interaktionen Voraussagen über den Ablauf biologisch, medizinisch oder auch wirtschaftlich relevanter Prozesse zu erhalten.

Die Entwicklung der eigentlichen Genomforschung wurde bisher vor allem durch zwei technologische Wellen bestimmt: die Genomsequenzierung und die Einführung der Array-Technologien. Zurzeit bahnt sich eine dritte Welle in Form neuer, wesentlich schnellerer und billigerer Sequenziertechnologien an (siehe Kapitel 2). Ebenfalls wichtig könnten in Zukunft ferner Entwicklungen im Bereich der Proteomik („globale“ markierungsfreie Identifizierung

* Unter Verwendung des Gutachtens und Beiträgen von Martin Vingron; siehe Anhang, Beiträge und Gutachten.

und Quantifizierung von Untergruppen des Proteoms, z. B. des Phosphoproteoms), der Metabolomik und anderer -omics-Disziplinen werden.

Die erste Welle der Genomsequenzierung führte zur Katalogisierung der menschlichen Gene und schuf selbst wieder die Grundlage für den Erfolg der Array-Technologien. Array-Technologien werden heute für Expressionsstudien, zur Bestimmung von genregulatorischen Zusammenhängen (ChIP-chip-Verfahren), zum Studium der Chromatinstruktur sowie für die Bestimmung von Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) benutzt. Expressionsstudien wiederum dienen der Charakterisierung zellulärer Zustände und pathologischer Prozesse. Die SNPs haben den Blick auf die Variabilität des menschlichen Genoms gelenkt und werden zur Bestimmung von Krankheitsgenen genutzt. Beim Ansatz der Pharmakogenomik wird anhand der SNPs bestimmt, welcher Patient auf ein Medikament ansprechen könnte, beziehungsweise in welchen Fällen ein Medikament nicht gegeben werden sollte.

Die neuen Sequenziertechnologien, die Methoden des so genannten „next generation sequencing“, sind in der Lage, Millionen kurzer DNA-Bruchstücke aus dem zu sequenzierenden Material zu bestimmen. Auch von längeren „reads“ (über 300 Basenpaare) können hunderttausende von Sequenzbausteinen bestimmt werden (siehe Kapitel 2). Hierdurch wird es möglich, schnell und günstig kleine Genome vollkommen neu zu sequenzieren oder eine Kopie eines schon bekannten großen Genoms, wie etwa des Menschen, erneut zu sequenzieren, um individuelle Abweichungen zu erkennen („re-sequencing“). Es ist durchaus realistisch anzunehmen, dass in naher Zukunft auch große Genome schnell und günstig neu sequenziert werden können.

In der Mikrobiologie und der Infektionsbiologie werden schon heute bakterielle Genome als Ganzes so verglichen, wie man früher die Gene einer Genfamilie verglich. Dieser Paradigmenwechsel hat zu wesentlichen Fortschritten in der Erforschung pathogener Organismen geführt – eine Entwicklung, die sich mit den neuen Sequenziertechnologien weiter beschleunigen wird. Für mehrzellige Organismen und insbesondere Säuger wird die neue Technologie in kurzer Zeit zu einer ähnlichen Fülle von Daten führen und wird zudem ein detailliertes Studium der Unterschiede zwischen Stämmen (Strains) und unter Individuen ermöglichen. Darauf aufbauend sind in der nächsten Zeit wesentliche Fortschritte in unserem Verständnis von Evolution und Anpassung, von Krankheitsprozessen als Produkt von Anlage und Umwelt und in der Populationsgenetik zu erwarten.

Die Humangenetik wird wesentlich von den neuen Entwicklungen profitieren. Schon die letzten Jahre haben enorme Fortschritte bei Assoziationsstudien zur Bestimmung von Krankheitsloci und in der Erforschung der Genetik komplexer Krankheiten gebracht. Im Zuge der Bestimmung der Sequenz vieler menschlicher Individuen wird man bisherige Hindernisse, die einer statistischen Auswertung entgegenstanden, mit Hilfe der neu gewonnenen Daten überwinden können. Schon heute ist bekannt, dass individuelle Genome sich nicht nur in den SNPs, also in einzelnen Positionen, unterscheiden, sondern dass es auch größere individuelle Unterschiede wie etwa Deletionen gibt. In Zukunft wird man also nicht nur den Zusammenhang zwischen SNPs und Krankheiten studieren, sondern allgemein zwischen individuellen Genotypen und Krankheiten.

Durch die sinkenden Kosten für die Bestimmung genomischer Sequenzen wird das verbesserte Wissen um genetische Zusammenhänge auch massiv die individuelle Vorhersage und Beratung beeinflussen. Schon heute gibt es Firmen, die für relativ wenig Geld einzelne genetische Marker testen. So wird der Patient schon heute zum potenziellen Konsumenten einer Gesundheits-Dienstleistung ohne fundierte ärztliche Beratung. Mit den neuen Sequenzertechnologien wird es möglich werden, verschiedenste Krankheitsanlagen genetisch zu erkennen, und der Konsument wird dieses Wissen über sich und für sich selbst auch antizipierend generieren lassen können. Es ist extrem wichtig, dass diese Entwicklung kontrolliert abläuft und von ärztlicher Seite begleitet wird. Auch über die Nutzung der genetischen Information durch Versicherungen wird erneut debattiert werden müssen, denn die Größenordnung des potenziellen Problems hat sich durch den aktuellen technologischen Fortschritt gegenüber den letzten Jahren stark erweitert.

In dem Maße, in dem man zukünftig die Auswirkung des Genotyps auf Krankheiten oder allgemein den Phänotyp, immer besser versteht, wird man auch den Einfluss der Umwelt klarer bestimmen können. Da die genetischen Komponenten einer Krankheit – zumindest im Prinzip – über die Sequenz des Genom zugänglich sind, viele Umwelteinflüsse beim Menschen aber, im Unterschied zu Versuchstieren, nur sehr schwer zweifelsfrei dokumentiert werden können, bildet die Analyse der genetischen Komponenten – sozusagen im Ausschlussverfahren – auch eine wichtige Basis für die zwar oft entscheidenden, aber bislang nur schlecht dokumentierten Umwelteinflüsse.

Die neuen Sequenzierverfahren werden ihre Stärke vor allem auch in zwei Bereichen ausspielen können, die von der hochauflösenden Genotypisierung mit Chips nur schwer zu erfassen sind: die Analyse von Krebs, der normalerweise durch Änderungen in der

Genomsequenz (oder auch der Modifikation bestimmter Sequenzen des Genoms) hervorgerufen wird, sowie der Erforschung der Rolle von Pathogenen in Krankheitsprozessen. In beiden Fällen ist die gezielte Suche sehr schwierig.

Im Zusammenhang mit der bevorstehenden, dramatischen Erweiterung unserer Kenntnisse der menschlichen Genotypen steht ferner zu erwarten, dass an die Qualität der Phänotypisierung neue, höhere Ansprüche gestellt werden. Schon die groß angelegten Genexpressionsstudien zu verschiedenen Krebsarten benötigten eine umfassende Infrastruktur für klinische Studien. Dieser Trend wird sich weiter verstärken.

Die neuen Sequenzieretechnologien werden nicht nur für die Sequenzierung benutzt, sondern können – nach derzeitigem Kenntnisstand – auch in den meisten bekannten Anwendungen der Array-Technologien (Expressionsstudien, ChIP-chip) diese ersetzen. Letztlich werden wohl Preisargumente darüber entscheiden, welche Technologie sich hierfür langfristig durchsetzen wird. In jedem Falle aber führen die neuen Sequenzieretechnologien zu dramatisch gestiegenen Anforderungen an die Datenauswertung. Sowohl in Bezug auf das generierte und das zu speichernde Datenvolumen als auch bezüglich des mit der Auswertung verbundenen Rechenaufwandes begibt man sich hier in für die Biologie neue Größenordnungen. Es ist daher wichtig, mit der experimentellen Seite auch die Datenverarbeitung weiterzuentwickeln.

Für eine globale Analyse biologischer Vorgänge sind jedoch auch Methoden wichtig, die den Fluss der Information vom Genom zum Phänotyp auf späteren Niveaus systematisch verfolgen: der Proteine sowie ihrer Modifikation, den Metaboliten, aber auch vielen anderen Komponenten biologischer Prozesse, die ebenfalls eine wichtige Rolle in den biologischen Prozessen spielen.

Empfehlungen zur Humangenomforschung und Systembiologie

Genomforschung und Systembiologie sind Schlüssel zu vielen medizinischen und volkswirtschaftlichen Problemen, die wir als Gesellschaft heute und in der näheren Zukunft zu lösen haben. Die in diesen Bereichen aufgebauten Kompetenzen können einen wichtigen Einfluss auf das Leben der Bürgerinnen und Bürger sowie auf die Wirtschaftskraft des Landes haben. Eine gezielte Förderung dieses Bereiches wird daher eine sehr wichtige Rolle für die zukünftige Entwicklung Deutschlands spielen. Es ist entscheidend, gezielt und fokussiert in die Schlüsseltechnologien in diesem Bereich zu investieren.

1. Integrierte Programme in der Genomforschung und der Systembiologie

Genomforschung und Systembiologie sind inhärent komplementäre Forschungsansätze, die in Zukunft in gemeinsamen Förderschwerpunkten vereint werden sollten („systems genomics“). Genomforschung generiert systematisch Informationen über die Komponenten biologischer Prozesse und analysiert die Funktion und Interaktionen dieser Komponenten. Die Systembiologie baut auf den Daten auf, die in der Genomforschung, aber auch durch klassische, „hypothesengetriebene“ Ansätze gewonnen wurden, um das Verhalten der komplexen biologischen Netzwerke voraussagen zu können. Nur durch die Kombination der beiden Ansätze besteht die Chance, zum Beispiel durch eine Hochdurchsatzsequenzierung des Genoms etwa den Tumor eines einzelnen Patienten detailliert zu charakterisieren, um anschließend über prädiktive Modelle (Systembiologie) die Behandlung der Patientinnen und Patienten optimieren zu können.

2. Fokussierung der vorhandenen Mittel

Zur gezielten Entwicklung solcher anwendungsnaher Ansätze wird es notwendig sein, vorhandene Zentren der Genomforschung und Systembiologie gezielt zu Zentren der „systems genomics“ auszubauen, die beide Ansätze in international wettbewerbsfähiger Form integrieren. Gerade in den Schlüsselbereichen der Biologie und Medizin der Zukunft, der Genomforschung und der Systembiologie, ist es entscheidend, international kompetitive Zentren aufzubauen und fortzuentwickeln. Die rasche Entwicklung der Technologie und die damit verbundenen hohen Kosten sowie die notwendige interdisziplinäre Arbeitsweise, die eine breite Technologie- und Wissensbasis voraussetzt, kann auch in einer relativ reichen Nation wie Deutschland nur an wenigen, international wirklich konkurrenzfähigen Zentren verwirklicht werden.¹

3. Gezielte Förderung von innovativer, ergebnisoffener Forschung

Gerade in Zeiten knappen Geldes tendiert die Forschungsförderung dazu, wenig ambitionierte Projekte mit geringem Risiko zu unterstützen. Dabei wird oft nicht ausreichend in Betracht gezogen, dass selbst partielle Erfolge in der Lösung wirklich wichtiger Probleme einen weit

¹ Siehe hierzu auch die Kernaussagen des Supplements zum Gentechnologiebericht der BBAW zum Thema „Gendiagnostik in Deutschland“ (Schmidtke et al., 2007).

größeren Einfluss auf die Zukunft haben können als die erfolgreiche Abarbeitung von Standardprojekten. Es wäre wichtig, einen Teil der Fördermittel für „blue sky research“, also innovative Hochrisikoforschung zur Verfolgung wirklich wichtiger Ziele vorzusehen.

4. Gezielte Förderung der Technologieentwicklung und Informatik

Fortschritt in der biomedizinischen und biologischen Forschung insgesamt wird zu einem weit größeren Teil als anerkannt durch Fortschritte in der Technologie erzielt. Neue technologische Ansätze wie molekulare Klonierung, DNA-Sequenzierung, Einsatz von Robotern in der Genomforschung oder die neuen „second generation“ Sequenziersysteme revolutionieren Forschungsbereiche und können, zum Beispiel im Rahmen einer auf das Individuum fokussierten Medizin, auch enorme Auswirkungen außerhalb der Wissenschaft haben. Es ist daher wichtig, in der bisherigen Tradition Förderprogramme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) (z. B. QuantPro – Quantitative Analyse zur Beschreibung dynamischer Prozesse in lebenden Systemen) besonders auch den Bereich der Technologieentwicklung, insbesondere auch der Bioinformatik, durch gezielte Förderprogramme weiter zu unterstützen.

5. Zusätzliche Mittel für die Genomforschung/Systembiologie

Mit den „systems genomics“ eröffnet sich die Aussicht, eine Vielzahl von Problemen einer Lösung näher zu bringen. Der dabei erreichbare Fortschritt hat potenziell enorme Auswirkungen auf die Gesundheit der Menschen in Deutschland, auf die Gesundheitskosten, aber auch auf viele andere Problembereiche (Entwicklung neuer Medikamente, Biotechnologie, Nahrungsmittelproduktion, verbesserte Energiepflanzen, verbessertes Verständnis ökologischer Probleme). Die für diese Entwicklungen im Moment verfügbaren Forschungsmittel von wenigen Euro pro Person und Jahr sind dem Potenzial dieser neuen Ansätze und der Wichtigkeit der zu lösenden Probleme nicht angemessen. Auch um eine internationale Wettbewerbsfähigkeit in einem Gebiet sicherzustellen, in dem das Budget einzelner Zentren in anderen Ländern (Sanger Zentrum, Broad Institute etc.) die für den gesamten Bereich in Deutschland insgesamt verfügbaren Mittel bei weitem übersteigt, sollte mittelfristig eine Verzehnfachung der in diesen Bereichen vorgesehenen Forschungsbudgets angestrebt werden. Die in diesem Bereich erzielbaren Fortschritte sind, im Unterschied zu weit größeren Programmen in Physik oder Raumfahrtprojekten von unmittelbarer Wichtigkeit für den Alltag der Menschen.

Ohne die zentrale Rolle des BMBF in den Bereichen Genomforschung und „systems genomics“ ist eine Beteiligung Deutschlands in diesen Schlüsselentwicklungen der medizinisch-biologischen Forschung nicht denkbar.

6.2 Die Zukunft der Genomsequenzierung: Auf dem Wege zum „Persönlichen Genom“

Die Genomforschung befindet sich, wie beschrieben, in einem Paradigmenwechsel: Neuartige Methoden ermöglichen es, menschliche Genome immer schneller und billiger zu sequenzieren (siehe Kapitel 1); individuelle Genome und deren spezifische Charakteristika hinsichtlich normaler persönlicher und krankheitsbezogener Merkmale werden zunehmend zugänglich. Dies eröffnet vollkommen neue Perspektiven für die Grundlagenforschung, vor allem aber die medizinische Forschung. Medizin und Anthropologie, Soziobiologie und Evolutionsforschung stehen vor neuen, vor kurzem noch ungeahnten Herausforderungen und Möglichkeiten. Wissenschaft und Medizin, Ethik und die Politik müssen sich umgehend damit befassen, das Potenzial neuer Erkenntnismöglichkeiten zu nutzen und möglichen Schaden abzuwehren.

6.2.1 Einführung

Seit circa 15 Jahren ist die Genomforschung auf die Suche nach genetischen Risikofaktoren für häufige Krankheiten fokussiert, jedoch lange Zeit ohne ein greifbares Ergebnis zu präsentieren. Durch den Einsatz hochauflösender DNA-Chips, mit denen es möglich ist, mehr als 500.000 genetische Marker in einem einzigen Experiment zu typisieren, hat sich das Blatt seit Anfang 2007 gewendet. Allerdings sind die bisher identifizierten Risikofaktoren für Krankheiten, wie Diabetes, Prostata-Karzinom, Morbus Crohn und Herzinfarkt, nur für einen sehr kleinen Teil des Erkrankungsrisikos verantwortlich und haben praktisch keine diagnostische und prognostische Bedeutung. Die Erklärung für diesen scheinbaren Widerspruch liegt darin begründet, dass die Suche nach assoziierten genetischen Merkmalen nur dann erfolgreich sein kann, wenn diese Merkmale bei vielen der betroffenen Patientinnen und Patienten vorkommen, das heißt wenn diese Risikofaktoren also evolutionär alt und in der Bevölkerung weit verbreitet sind. Neuere Untersuchungen haben hierzu gezeigt, dass diese Voraussetzungen für die meisten komplexen Krankheiten nicht zutreffen. Vielmehr

gibt es jetzt deutliche Hinweise dafür, dass die Mehrzahl der Krankheiten wie Autismus, Schizophrenie und die noch viel häufigere geistige Behinderung genetisch heterogen ist und auf viele verschiedene, überwiegend seltene Gendefekte zurückgeht. Diese Gendefekte sind in der Bevölkerung meist sehr kurzlebig und lassen sich daher durch Assoziationsstudien kaum finden. Auch Neumutationen, somatische Mutationen und epigenetische Veränderungen lassen sich auf diese Weise nicht ausfindig machen, und von der Identifizierung krankheitsassoziierter genetischer Marker bis zur Erkennung der pathogenetisch relevanten Sequenzveränderungen ist es häufig ein langer Weg.

6.2.2 Next Generation Sequencing: Gegenwärtige Situation und Perspektiven

Die Geschwindigkeit und die Kosten der DNA-Sequenzierung haben sich seit ihrem Beginn rasant verbessert: Während die Aufklärung der Struktur des menschlichen Genoms mit seinen 3,2 Milliarden Basenpaaren im Rahmen des internationalen Genomprojektes noch über drei Milliarden US\$ gekostet hatte (1990–2003), betrugen die Kosten für die erste zusammenhängende Sequenz eines einzelnen Menschen lediglich circa 100 Millionen US\$ (publiziert im Jahr 2007) und somit ein Zehntel weniger (Wheeler et al., 2008). Die Geschwindigkeit der hierbei eingesetzten Sanger-Sequenzierung wird wiederum deutlich von den Sequenzierungsverfahren der so genannten „nächsten Generation“ übertroffen, die in den letzten Jahren eingeführt wurden.² Hierbei werden zunächst parallel Millionen von Fragmenten mit überlappenden Abschnitten sequenziert, die anschließend mit Hilfe von Computerprogrammen zu einer Gesamtsequenz zusammengefügt werden. Diese Verfahren ermöglichen die Kosten weiter deutlich zu reduzieren: So kostete die Sequenzierung des Genoms von J. Watson (publiziert im Jahr 2008) bereits weniger als eine Million US\$ (System 454/Roche), und konkurrierende Systeme (Solexa/Illumina; SOLiD/ABI) avisieren eine nochmalige Senkung der Kosten für die Resequenzierung eines menschlichen Genoms um eine weitere Zehnerpotenz auf 100.000 US\$. Die Kostenreduktion dürfte in Zukunft ähnlich rasant weiter gehen: Mit Blick auf die neuesten technologischen Ansätze der US-Firmen Visigen und Pacific Biosciences dürfte eine weitere Kostenreduktion auf nur 1.000 US\$ in den nächsten Jahren durchaus möglich sein. Andere Ansätze (Oxford Nanopore Technologies, Harvard Nanopore Group) avisieren sogar eine Senkung der Kosten für die Sequenzierung eines kompletten menschlichen Genoms auf 100 US\$ im Jahr 2013 und später auf 10 US\$.

² Systeme: 454/2008, Solexa/Illumina, Agencourt/ABI und Helicos.

6.2.3 Variabilität des menschlichen Genoms: Krankheitsrelevante und funktionell neutrale Varianten

Aufgrund des technischen Fortschritts wird es in naher Zukunft möglich sein, alle Unterschiede in der DNA-Sequenz zwischen Patientinnen und Patienten und gesunden Personen zu identifizieren. Unterschiede in den DNA-Sequenzen deuten allerdings nicht automatisch auf Krankheiten, vielmehr sind die meisten Sequenzvariationen nach dem heutigen Wissensstand für die Entstehung von Krankheiten bedeutungslos. Die ersten vollständigen Genom-Sequenzierungen einzelner Menschen haben gezeigt, dass Variationen wesentlich häufiger auftreten als zuvor angenommen.³ Dies betrifft nicht nur den Austausch einzelner Basenpaare (SNP) sondern auch kleinere Chromosomenumlagerungen (Kidd et al., 2008). Offenbar ist das menschliche Genom keine feste Konstante, sondern unterliegt massiven individuellen Variationen. Eine zentrale Aufgabe der Zukunft ist es daher, die pathogenetisch relevanten Variationen zu identifizieren und von den funktionell irrelevanten zu unterscheiden. Hierauf zielt das „Personal Genome Project“.⁴ Im Rahmen des Projektes sollen möglichst vollständige phänotypische und anamnestische Daten mit den Sequenzvarianten der Protein-kodierenden Genomabschnitte von 100.000 Probanden abgeglichen werden. Dieser Abgleich ermöglicht jene Sequenzvarianten zu identifizieren, die Risikofaktoren für komplexe Krankheiten darstellen. Die Beschränkung auf die kodierenden Abschnitte reduziert die Kosten beim derzeitigen Stand der Technik auf wenige tausend Dollar pro Person. Das Projekt liefert zugleich einen Ausblick darauf, welche Probleme beim Schutz der erfassten persönlichen Daten bestehen und wie sich diese Probleme verschärfen werden, wenn genomische Daten aufgrund rapide fallender Sequenzierungskosten sehr viel einfacher zu erhalten sind: Zum einen sichern die Projektorganisatoren aufgrund der hohen Probandenzahl keine strikte Vertraulichkeit im Umgang mit den Daten zu, zum anderen haben genetische Daten naturgemäß immer auch eine Bedeutung für Eltern und Kinder der untersuchten Personen.⁵

Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob es überhaupt sinnvoll und zum heutigen Zeitpunkt wünschenswert ist, im Rahmen einer derartigen Studie alle möglichen phänotypischen Merkmale von Teilnehmerinnen und Teilnehmern zu erfassen, unabhängig von ihrem Krankheitswert, und

3 Die Zeit, 25/2008: Erbgut in Auflösung. Unter: www.zeit.de/2008/25/M-Genetik [02.03. 2009].

4 www.personalgenomes.org [02.03. 2009].

5 Diese und ähnliche Probleme im Zusammenhang mit der Etablierung und Nutzung großer genomischer Biobanken werden von Greely (2007:343) ausführlicher diskutiert.

nach damit korrelierten Sequenzvarianten zu suchen. Neben körperlichen Merkmalen wie Konstitution und Körpergröße, Haut-, Haar- und Augenfarbe kann man auch die Intelligenz und manche Verhaltensmerkmale mit psychologischen Tests bereits heute recht einfach erfassen. Die Identifizierung von DNA-Varianten, welche derartige Merkmale beeinflussen, könnten theoretisch neue Möglichkeiten zur pränatalen Selektion von Embryonen eröffnen, deren genetische Ausstattung den Wunschvorstellungen ihrer Eltern entspricht. Allerdings wird die Aussagekraft derartiger Analysen weithin überschätzt, da die Ausprägung genetischer Anlagen nicht nur von der DNA-Sequenz selbst, sondern auch von nicht-genetischen Faktoren und nicht zuletzt auch von Zufallsprozessen abhängt.

Ein zweites aktuelles Projekt ist das „1.000 Genome Project“. Mit Hilfe der derzeit schnellsten Sequenzierungssysteme⁶ ist hierbei geplant, eintausend vollständige Genome gesunder Individuen zu sequenzieren, die verschiedene menschliche Populationen repräsentieren. Hierfür werden die Kosten mit 50 Millionen US\$ veranschlagt (d. h. 50.000 US\$ pro Proband) und das Projekt soll innerhalb von drei Jahren abgeschlossen werden. Anders als beim „Personal Genome Project“ werden keine phänotypischen Merkmale oder klinische Daten erhoben und somit können auch keine Rückschlüsse auf mögliche genetische Krankheitsursachen gezogen werden.

Die Erforschung der normalen Variabilität des menschlichen Genoms und die Suche nach genetischen Faktoren, die für die phänotypische Variabilität gesunder Menschen relevant sind, sind aus verschiedenen Gründen wissenschaftlich interessant und wünschenswert. Zu hinterfragen ist allerdings, inwieweit diese Projekte mit Blick auf die relativ hohen Sequenzierungskosten bei der Mittelvergabe erste Priorität haben sollten. Der Einwand, dass solche Informationen möglicherweise missbraucht werden könnten, beispielsweise um Embryonen mit ungewünschten Eigenschaften auszusortieren, ist zwar nicht unbegründet, allerdings liefert er keine ausreichende Rechtfertigung dafür, eine solche Forschung kategorisch zu verbieten.

6.2.4 Genomsequenzierung:

Schlüssel zum Verständnis der Pathogenese komplexer Krankheiten

Solange die Kosten für die Genomsequenzierung gegenwärtig noch relativ hoch sind, sollten die vorhandenen Mittel gezielt darauf gelenkt werden, die genetischen Ursachen monogen bedingter

6 454/Roche, Solexa/Illumina und SOLiD/ABI.

Erkrankungen sowie die genetischen Risikofaktoren komplexer Erkrankungen zu identifizieren. In diesem Zusammenhang ist es angebracht daran zu erinnern, dass das Humangenomprojekt vor 20 Jahren vor allem mit der Notwendigkeit begründet wurde, alle genetisch bedingten Krankheiten aufzuklären. Die Identifikation von krankheitsrelevanten Veränderungen im menschlichen Genom ist ein Schlüssel zur Aufklärung der Funktion der beteiligten Gene und der Pathogenese dieser Krankheiten – und damit eine Voraussetzung für deren molekulare Diagnose, Prävention und gegebenenfalls sogar Therapie.

Dieses Ziel verfolgt ein Vorschlag von europäischen Forschern, wonach zur Krankheitsaufklärung 1.000 menschliche Genome sequenziert werden sollen.⁷ Hierzu sollen zunächst jeweils 100 Patientinnen und Patienten mit zehn verschiedenen häufigen Krankheiten untersucht werden. Fraglich ist jedoch, inwieweit derartige kleine Kohorten zur Identifizierung der genetischen Risikofaktoren komplexer Krankheiten ausreichen.

Trotz der jüngsten, mit großem Enthusiasmus begrüßten Erfolge von hochauflösenden Assoziationsstudien sind die allermeisten genetischen Risikofaktoren noch immer unbekannt, und viele lassen sich durch Assoziationsstudien prinzipiell nicht identifizieren. Die systematische Genomsequenzierung bleibt somit die Strategie der Wahl, um Einblicke in die Ätiologie genetisch mitbedingter Krankheiten zu erhalten, um die betreffenden pathogenetischen Mechanismen aufzuklären und um therapeutische Ansatzpunkte zu finden. Die sich daraus ergebenden Erkenntnisse sind von großer Bedeutung für die Krankenversorgung und Medikamentenentwicklung.

6.2.5 Was ist zu tun?

Obwohl mit einer weiteren drastischen Reduktion der Kosten für die Genomsequenzierung erst in zwei bis zweieinhalb Jahren zu rechnen ist, dulden die organisatorischen Vorbereitungen für die Genomsequenzierung großer Kohorten von sorgfältig klinisch charakterisierten Patientinnen und Patienten und ihren Eltern keinen Aufschub. Ebenso empfiehlt es sich, mit dem Beginn dieser Untersuchungen nicht zu warten, bis die Kosten für die Re-Sequenzierung des menschlichen Genoms auf 1.000 US\$ gesunken sind, um innerhalb der kommenden Jahre auf diesem Gebiet nicht den Anschluss zu verlieren.

7 „Investigating EUropean Profiles of Structural and Sequence VAriation of the Human Genome in DISease“ (EUVADIS). Unter: www.esf.org/activities/eurobiofund/eurobioforum-2008/euvadis.html [02.03. 2009].

Durch die Weiterentwicklung der bereits heute verfügbaren „next generation“-Sequenziersysteme und -protokolle werden die Kosten für die Re-Sequenzierung des menschlichen Genoms stetig weiter sinken (siehe Kapitel 2.2). Für die Aufklärung genetisch bedingter Krankheiten wird die Genomsequenzierung damit eine attraktive Alternative zu bisher verwendeten, komplexeren und langwierigeren Strategien, die außerdem nicht universell anwendbar sind (Ropers, 2007:199). Überdies wird allgemein erwartet, dass demnächst effiziente Verfahren zur Anreicherung aller kodierenden Abschnitte des menschlichen Genoms entwickelt und als „Kits“ kommerziell angeboten werden. In Kombination mit den neuen Sequenzierverfahren wird dies zu einer weiteren, dramatischen Reduktion der Kosten für die Sequenzierung aller menschlichen Gene und die Identifizierung funktionell relevanter Veränderungen führen.

Bei der Auswahl zu untersuchender komplexer Krankheiten oder anderer genetisch mitbedingter Merkmale, die von hohem medizinischem Interesse sind, ist jedoch eine sorgfältige Prioritätenerstellung erforderlich. Dies gilt in besonderem Maße für Pilotprojekte, bei denen die bereits heute verfügbaren Techniken zur Genomsequenzierung verwendet werden. Manche der sozioökonomisch besonders wichtigen Krankheitsbilder (wie die geistige Behinderung) sind extrem heterogen, was die Sequenzierung großer Kohorten erforderlich macht. Derartige Störungen kommen daher für solche Untersuchungen erst in zweiter Linie infrage. Komplexe Krankheiten, bei denen der Einfluss genetischer Faktoren unklar oder gering ist, scheiden ebenfalls zunächst aus, und dies trifft ebenfalls für die (wenigen) Krankheiten zu, bei denen die wichtigsten genetischen Risikofaktoren bereits bekannt sind (wie die Makuladystrophie und die atopische Dermatitis). Andere Auswahlkriterien betreffen die Häufigkeit der betreffenden Krankheiten und die zu erwartenden diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen. Auch bereits vorhandene Patientenkohorten müsste man anhand dieser Kriterien auf Eignung prüfen.⁸

Selbst in Großbritannien, das bei der Etablierung von Biobanken und der Typisierung großer Patientenkohorten weltweit Vorreiter ist, existiert noch kein „Masterplan“ für die genomweite Sequenzierung komplexer Krankheiten. Der britische Wellcome Trust hat jüngst eine Ausweitung dieser Studien auf 25 weitere komplexe Krankheiten und medizinisch relevante Merkmale beschlossen (Tabelle 1).

⁸ Kohorten großer longitudinaler Studien wie die britische, 500.000 Personen umfassende ALSPAC-Studie oder die auf 20 Jahre angelegte, jüngst von der Helmholtz-Gemeinschaft befürwortete Untersuchung von 200.000 Personen, welche auf der KORA-Studie aufbaut, kommen hier aus verschiedenen Gründen nicht in Frage.

Tabelle 1: Krankheiten und Merkmale für genomweite Assoziationsstudien (des Wellcome Trusts)

| |
|--|
| Viszerale Leishmaniose |
| Empfänglichkeit für Bakteriämie |
| Menschliche Prion-Krankheiten |
| Ankylosierende Spondylitis |
| Multiple Sklerose |
| Colitis ulcerosa |
| Psoriasis |
| Zöliakie |
| Asthma |
| Glaukom |
| Schizophrenie |
| Endophenotypen von Psychosen |
| Parkinsonismus |
| Partielle Epilepsien |
| Schlaganfall |
| Abdominale Aortenaneurismen |
| Herzinfarkt |
| Erkrankung der Herzkranzgefäße |
| Extreme und frühe Fettleibigkeit |
| Reaktion auf Behandlung mit Statinen |
| Barret-Ösophagus und Ösophagus-Adenokarzinom |
| Brustkrebs |
| Gliome bei Erwachsenen |
| Prä-Eklampsie |
| Endometriose |

6.2.6 Vorläufiges Resümee und Empfehlungen für die Forschungsförderung

Die Identifizierung interindividueller Sequenzvarianten verspricht grundlegend neue Erkenntnisse über die Funktion des menschlichen Genoms und seiner Gene mit weitreichenden Konsequenzen für Diagnostik, Prävention und Therapie. Die systematische Aufklärung der Ursachen von Krankheiten und die Identifikation genetischer Risikofaktoren wirft jedoch eine Reihe bislang ungelöster Probleme auf, zum Beispiel für den Schutz personengebundener Daten. Ferner erscheint es im Interesse der Qualität der genetischen Beratung und Krankenversorgung in Deutschland dringend erforderlich, den Handlungsspielraum privater Genomdiagnostik-Firmen eng zu definieren, ähnlich wie dies jüngst amerikanische Bundesstaaten getan haben. Das Gendiagnostik-Gesetz könnte hierzu einen wichtigen Beitrag leisten. Um genügend Sachverstand für die Interpretation der zu gewinnenden Daten bereit zu stellen, aber auch um dem rasch steigenden Beratungsbedarf Rechnung zu tragen, ist es überdies unbedingt erforderlich, die Ausbildung klinischer Genetiker zu forcieren.

Der Politik und den Förderorganisationen in Deutschland wird empfohlen, sich mit den Konsequenzen der Revolution auf dem Gebiet der Genomsequenzierung für die Gesundheitsforschung und Krankenversorgung zu befassen und geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um eine der Wirtschaftskraft und dem Forschungspotenzial unseres Landes angemessene deutsche Beteiligung zu ermöglichen.

Im Rahmen von Untersuchungen zur genetischen Variabilität des Menschen sollte die Förderung den Schwerpunkt auf die Erforschung von pathogenetisch relevanten Veränderungen legen. Untersuchungen zur normalen Genomvariabilität dienen diesem Zweck höchstens mittelbar und haben auch deshalb geringere Priorität, weil entsprechende Daten ohnehin als Nebenprodukt bei der Untersuchung unterschiedlicher Patientenkohorten anfallen werden.

Ferner wird empfohlen, Krankheitsbilder und andere medizinisch relevante Merkmale zu definieren, die nach den oben genannten Kriterien lohnende Ziele für die Genomsequenzierung darstellen, die Etablierung entsprechender Kohorten von Patientinnen und Patienten und Familien zu fördern und bereits vorhandene, geeignete Kohorten zu identifizieren. Nach britischem Vorbild wird in diesem Zusammenhang die Einsetzung eines Gremiums aus qualifizierten und interessierten Vertreterinnen und Vertreter der relevanten Forschungsgebiete (Humangenetik und Genomforschung, Epidemiologie, klinische Forschung, Infektionsbiologie und Arzneimittelforschung) empfohlen.

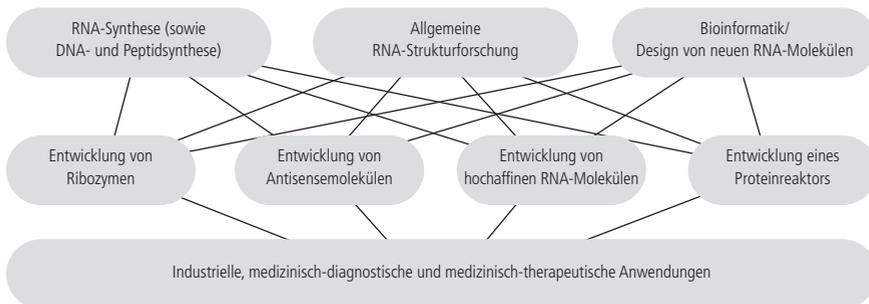
Wie auch die Genomforschung und Systembiologie sollte die klinische Genetik an großen universitären Zentren konzentriert und massiv verstärkt werden. Um den Schutz der erhobenen Sequenzdaten zu gewährleisten, ist zusätzliche Fachexpertise für deren Interpretation zu schaffen und genügend Kapazität zur Vermittlung dieser Informationen im Rahmen der genetischen Beratung vorzuhalten.

6.3 Neue RNA-Technologien*

Im Bereich der RNA-Technologien gibt es neue und höchst interessante Entwicklungen, die die zukünftige Biotechnologie und Medizin wesentlich beeinflussen werden. Somit liegt in den RNA-Technologien auch ein wirtschaftliches Potenzial, das in den einzelnen Schwerpunktfeldern die Entwicklung von Produkten erwarten lässt, deren Umsätze durchaus im Bereich von einigen Milliarden Euro liegen können.

In Abbildung 1 sind die wissenschaftlichen Voraussetzungen und Ziele der RNA-Technologien zusammen gefasst. Im Folgenden werden die einzelnen Schwerpunkte der RNA-Technologien kurz zusammengefasst. Sie werden später in den anschließenden Kapiteln detaillierter dargestellt.

Abbildung 1: Wissenschaftliche Voraussetzungen und Ziele für die Etablierung der RNA-Technologien



Quelle: Erdmann et al., 2006:49.

* Unter Verwendung des Gutachtens und Beiträgen von Volker A. Erdmann; siehe Anhang, Beiträge und Gutachten.

Die erfolgreiche Einführung der RNA-Technologien erfordert zunächst, dass die Grundlagen dafür geschaffen werden, die gewünschten RNA-Moleküle in höchster Reinheit und der erforderlichen Menge synthetisieren zu können. Da die Funktionen der Moleküle erst dann verstanden werden, wenn deren Strukturen auf atomarer Ebene bekannt sind, müssen umfangreiche Strukturuntersuchungen durchgeführt werden. Hierfür kommen Kristallisation, Röntgenstrukturanalyse und die NMR-Spektroskopie in Frage. Erst nachdem die Regeln für die RNA-Strukturbildung etabliert und verstanden sind, können mit Hilfe der Bioinformatik RNA-Moleküle mit den gewünschten Eigenschaften entworfen und dann gegebenenfalls mit einem Syntheseautomaten synthetisiert werden.

Zu den gewünschten RNA-Molekülen gehören zum Beispiel *Ribozyme*. Hierbei handelt es sich um RNA-Moleküle mit katalytischen Eigenschaften, die als molekulare Scheren in der Molekularbiologie und Medizin ihren Eingang finden. Eine weitere Molekülklasse sind die *Antisense-Oligonucleotide*, die durch eine hochspezifische Hybridisierung mit ihren Zielmolekülen, den Boten-RNA (mRNAs) verhindern, dass diese in Eiweißmoleküle übersetzt werden. Sehr viel versprechend sind außerdem die in jüngster Zeit entwickelten Methoden der *RNA-Interferenz* und der *micro-RNAs*, da mit diesen Methoden ebenfalls die Expression von Genen gezielt ausgeschaltet werden kann

Der Einsatz von molekularen Evolutionsmethoden ermöglicht unter anderem die Entwicklung von hochaffinen RNA-Molekülen wie *Aptamere* und *Spiegelmere* (s. u.), die ähnlich wie Protein-Antikörper Zielmoleküle oder Zielstrukturen erkennen und binden.

Der vielseitige Einsatz von RNA-Molekülen in der zellulären Proteinbiosynthese hat dazu geführt, dass auch ein Proteinbioreaktor, das heißt ein in-vitro-System zur Synthese von Proteinen, eine RNA-technologische Option darstellt.

6.3.1 Strukturforschung

6.3.1.1 Datenbanken für Strukturkoordinaten

Die experimentell bestimmten dreidimensionalen Strukturen von Biopolymeren aus der freien Forschung werden in der Regel in einer über das Internet zugänglichen Datenbank, der Protein Data Bank (PDB)⁹ als Atom-Koordinaten-Datei (PDB-Datei) für den weltweiten freien Zugriff

9 www.rcsb.org/pdb [02.03. 2009].

abgelegt. Zum Zeitpunkt des Schreibens enthält die PDB über 35.000 dreidimensionale Strukturen, wovon etwa 30.000 durch Röntgenkristallstrukturanalyse, 5.000 durch NMR-Spektroskopie und 100 durch Elektronenmikroskopie bestimmt wurden. Eine klare Dominanz herrscht nicht nur bei den angewendeten Methoden vor, sondern auch bei der Art der aufgeklärten Biopolymerstrukturen: 33.500 sind Proteine (davon 1.400 im Komplex mit Nukleinsäuren), 1.000 DNA und nur 450 RNA. Eine verwandte Datenbank¹⁰, die sich schwerpunktmäßig mit Nukleinsäuren befasst, ist die Nucleic Acid Database, die augenblicklich etwa 3.000 Strukturen enthält. Darüber hinaus gibt es spezielle Datenbanken in denen zum Beispiel die Sequenzen von ribosomalen 5S RNA-Molekülen¹¹ oder so genannten Noncoding-RNA-Molekülen¹² aufgeführt sind.

6.3.1.2 Strukturvorhersage und de-novo-Design

Der wachsende Fundus an experimentell aufgeklärten Strukturen nährt die Hoffnung, daraus in Zukunft genug grundlegendes Verständnis ableiten zu können, um die dreidimensionale Struktur und ultimativ vielleicht sogar die Funktion ausschließlich auf Grundlage der Sequenzinformation mit bioinformatischen Methoden vorhersagen zu können. Gerade weil die Prognosekapazität der bisher entwickelten Algorithmen noch eingeschränkt ist, besteht ein dringender Bedarf, insbesondere das Repertoire an experimentell gelösten RNA-Strukturen zu erweitern, um eine breitere Ausgangsbasis zu schaffen.

Ein weiterer aktiv beforschter Zweig der strukturbasierten Bioinformatik ist das de-novo-Design von völlig neuen Liganden für experimentell gelöste dreidimensionale Biopolymerstrukturen. Dabei werden verschiedene Ansätze verfolgt: entweder man screen virtuelle Molekülbibliotheken durch die Computersimulation möglicher Dockingvorgänge mit der Zielstruktur oder man lässt virtuell neue Moleküle in die aktive Region des Zielmoleküls hineinwachsen. Die experimentelle Aufklärung weiterer dreidimensionaler Strukturen von RNA und RNA-Komplexen ist auch hier eine Voraussetzung für den gewinnbringenden Transfer der anhand von Proteinstrukturen entwickelten Methoden auf RNA-Moleküle.

¹⁰ <http://ndbserver.rutgers.edu> [02.03. 2009].

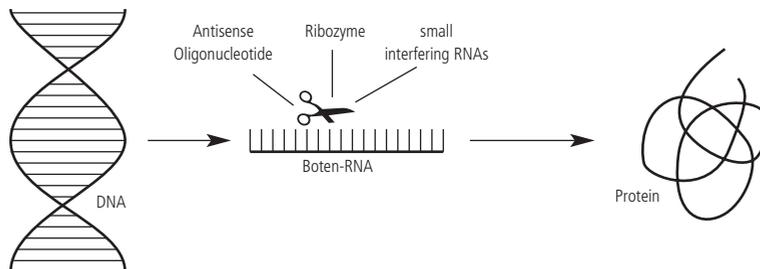
¹¹ <http://rose.man.poznan.pl/5SData> [02.03. 2009].

¹² <http://biobases.ibch.poznan.pl/ncRNA> [02.03. 2009].

6.3.2 RNA-Technologien zur Blockade der Genexpression

In den vergangenen Jahren ist es gelungen, die Genome des Menschen und zahlreicher Modellorganismen zu entziffern. Die Sequenzinformationen können nun genutzt werden, um einzelne Gene spezifisch mittels der Antisense-Strategien zu inhibieren. Das grundlegende Prinzip dieser Techniken ist in Abbildung 2 dargestellt: Gewöhnlich wird die Sequenzinformation der DNA zunächst in eine Boten-RNA (mRNA) übertragen und dann in das Protein als eigentliches Genprodukt umgesetzt. Dieser Prozess kann spezifisch unterbrochen werden: Ein Oligonukleotid lagert sich durch Basenpaarung an die mRNA des zu untersuchenden Gens an und bewirkt als eine Art molekulare Schere deren Abbau. Als Konsequenz wird das Genprodukt nicht mehr gebildet.

Abbildung 2: Wirkweise von Antisense-Oligonucleotiden, Ribozymen und kurzen doppelsträngigen RNA Molekülen („small interfering RNAs“)



Quelle: Erdmann et al., 2006:54.

Die gezielte Hemmung einer Genexpression kann zu verschiedenen Zwecken genutzt werden:

► Für die Grundlagenforschung ist die Untersuchung der Funktion eines Gens eine der wichtigsten Anwendungen. Wird das Gen durch einen Antisense-Ansatz ausgeschaltet, so können durch Analyse des resultierenden „loss-of-function“-Phänotyps Rückschlüsse auf die Rolle des Genproduktes gezogen werden. Führt die Inhibition einer Genexpression beispielsweise zu verlangsamtem Zellwachstum, so könnte das untersuchte Gen zur Tumorentstehung beitragen.

- ▶ In der pharmazeutischen Industrie wird die Antisense-Strategie zur Target-Validierung eingesetzt. Hierbei wird ein mögliches Zielmolekül für die Entwicklung eines neuen Wirkstoffes inhibiert, anschließend wird überprüft, ob dadurch der gewünschte Effekt erzielt wird. So kann zum Beispiel die Expression eines vermuteten Schmerzrezeptors blockiert werden. Die Antisense-Technologien führen häufig wesentlich schneller zum Ziel als die Generierung von Knockout-Tieren. Weitere Vorteile dieser Strategien sind ihre universelle Anwendbarkeit selbst für Zielmoleküle, die nicht zu den „druggable“ Targets gehören. Außerdem können auch einzelne Isoformen eng verwandter Proteine inhibiert werden, die sich mit niedermolekularen Wirkstoffen nicht gezielt blockieren lassen.
- ▶ Schließlich können die Antisense-Technologien auch für therapeutische Zwecke eingesetzt werden. Theoretisch lassen sie sich für jede Krankheit verwenden, bei der ein schädliches Gen überexprimiert wird. Hierzu zählen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, virale Infektionen, entzündliche Darmerkrankungen oder die rheumatoide Arthritis.

Bei den anti-mRNA-Anwendungen unterscheidet man grob drei verschiedene zellbiologische Werkzeuge: Antisense-Oligonucleotide, Ribozyme und kurze doppelsträngige RNA-Moleküle, die in der Fachsprache als „small interfering RNAs“ (siRNAs) bezeichnet werden und den Mechanismus der RNA-Interferenz auslösen.

6.3.2.1 Antisense-Oligonucleotide

Antisense-Oligonucleotide sind kurze DNA-Moleküle von etwa 15–20 Basen Länge. Sie sind komplementär zu ihrer Ziel-RNA und binden diese durch Basenpaarung. Ein zelluläres Enzym, die Ribonuclease H, erkennt das ungewöhnliche Heteroduplex aus einer DNA und einer RNA und spaltet die RNA. Das Antisense-Oligonucleotid löst sich daraufhin von der RNA und kann die Zerstörung des nächsten Zielmoleküls induzieren.

Mehrere Antisense-Oligonucleotide wurden bereits in zahlreichen klinischen Studien für therapeutische Zwecke eingesetzt. Ein Antisense-Oligonucleotid wurde 1998 von der Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung der Zytomegalie-Virus-induzierten Retinitis zugelassen. Das Medikament „Vitravene“ wird direkt in das Auge von immungeschwächten AIDS-Patienten injiziert, bei denen das für gesunde Menschen vergleichsweise harmlose Virus zur Erblindung führt. Neben diesem bereits zugelassenen Medikament befinden sich rund 20

weitere Antisense-Oligonucleotide in verschiedenen Phasen der klinischen Testung. Die Indikationen reichen von entzündlichen Darmerkrankungen über rheumatoide Arthritis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bis zu viralen Infektionen (HIV, Hepatitis B und C) und Krebs.

6.3.2.2 Ribozyme

Anfang der 80er Jahre machten Thomas Cech und Sydney Altman die sensationelle Entdeckung, dass nicht nur Proteine, sondern auch RNA-Moleküle als Katalysatoren fungieren können. Ähnlich wie Antisense-Oligonucleotide lagern sich Ribozyme durch Basenpaarung an eine mRNA an; sie besitzen aber die zusätzliche Fähigkeit, das Zielmolekül auch ohne Zuhilfenahme von Proteinen zu spalten. Durch in-vitro-Selektionstechniken ist es außerdem gelungen, Ribozyme mit anderen oder verbesserten Eigenschaften zu generieren und sogar katalytisch aktive DNA-Moleküle zu erzeugen. Wie die Antisense-Oligonucleotide können auch Ribozyme chemisch synthetisiert und dann in die Zellen eingebracht werden. Alternativ können sie mittels viraler Vektoren, die man auch für die Gentherapie verwendet, transduziert und erst intrazellulär gebildet werden. Im ersten Fall spricht man von einer exogenen Applikation, im zweiten von einer endogenen Expression.

6.3.2.3 RNA-Interferenz

Eine weitere Methode des posttranskriptionellen Gensilencing hat den RNA-Technologien in den vergangenen Jahren viel Aufmerksamkeit beschert. Ende der 90er Jahre wurde entdeckt, dass lange, doppelsträngige RNA-Moleküle im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* genutzt werden können, um die Expression eines komplementären Gens spezifisch zu inhibieren. Dieses Phänomen wurde als RNA-Interferenz bezeichnet. Schnell zeigte sich, dass sich die Technik auch in einigen anderen Eukaryonten, etwa der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* oder Pflanzen, nicht aber in adulten Säugerzellen einsetzen lässt. Hier löst die lange, doppelsträngige RNA eine Interferon-Antwort aus, die die Genexpression unspezifisch inhibiert und dadurch die gezielte Untersuchung einzelner Gene unmöglich macht.

Mittlerweile wurde die Methode der RNA-Interferenz in zahlreichen Studien zur Untersuchung von Genfunktionen oder zur Validierung neuer Targets angewendet. Wie auch Ribozyme können siRNAs als fertig synthetisierte Moleküle eingesetzt werden oder von Vektoren erst intrazellulär erzeugt werden. Die RNA-Interferenz unterscheidet sich von den zuvor

beschriebenen Techniken durch ihre extrem hohe Effizienz, sodass zu erwarten ist, dass die Probleme der traditionellen Ansätze durch diese neue Methode behoben werden können. Aufgrund der hohen Erfolgsrate bei RNA-Interferenz-Ansätzen konnte man umfassende Bibliotheken erstellen, die das Ausschalten tausender von Genen ermöglichen. Mit diesen Experimenten wurden bereits neue Faktoren identifiziert, die bei der Krebsentstehung eine zentrale Rolle spielen.

Der RNA-Interferenz wird von den hier beschriebenen Techniken das größte kommerzielle Potenzial zugeschrieben. Zahlreiche Biotech-Firmen konzentrieren sich mittlerweile auf die neue Technologie. Dabei werden unterschiedliche Schwerpunkte gesetzt: Einige Firmen bieten das Design und die Synthese von siRNAs an, andere führen Target Discovery und Validierung für Auftraggeber durch. Weitere Firmen fokussieren sich auf die Entwicklung eigener siRNA-basierter Therapeutika.

6.3.2.4 Micro-RNAs

Micro-RNAs (miRNAs) sind eine neue Klasse kurzer RNA-Moleküle, deren Erforschung zunehmend an Bedeutung gewinnt. Es sind einige hundert miRNAs im humanen Genom kodiert, die vermutlich rund 10% aller Gene regulieren. Die miRNAs binden an partiell komplementäre Ziel-mRNAs und blockieren deren Translation. Sie sind in zahlreiche Entwicklungsprozesse involviert, beispielsweise bei der Differenzierung von Neuronen. Außerdem spielen miRNAs eine wichtige Rolle bei Krebserkrankungen wie Leukämien. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass miRNAs in naher Zukunft als Targets für neue Therapeutika interessant werden.

6.3.3 Aptamere und Spiegelmere

Mit der Kenntnis von RNA-Molekülen, die in der lebenden Zelle Funktionen besitzen, wie sie vorher nur von Protein-Enzymen bekannt waren, wurde zu Beginn der 90er Jahre die einzigartige Doppelnatur dieser Molekülklasse erkannt: RNA-Moleküle können sowohl eine definierte und vermehrungsfähige Information als auch eine definierte Funktion besitzen.

Diese Doppelnatur der Nukleinsäuren lässt sich für ein technisches Verfahren nutzen, bei dem die natürlichen Prozesse der Evolution simuliert werden. Die aus dem Prozess hervorkommenden Moleküle werden als hochaffine RNAs beziehungsweise als Aptamere bezeichnet.

Diese Aptamere eröffnen neue Möglichkeiten in der Biotechnologie und molekularen Medizin, die teilweise über die immunologischen Verfahren hinausgehen. Der auf Aptamere ausgerichtete Ansatz beruht auf in-vitro-Evolutionsverfahren, bei denen riesige Bibliotheken von zehn Billionen bis zu einer Billion RNA-Moleküle hergestellt werden. Aus diesen Pools können Moleküle mit optimierten Eigenschaften isoliert und mittels Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert werden.

So wird es möglich, RNAs mit hoher Affinität gegenüber kleinen Molekülen, wie Nucleosiden oder Aminosäuren, aber auch großen Molekülen, wie die Canonregion des Rhinovirus oder das Alzheimer- β -Amyloid-Protein, zu entwickeln. Die Kombination dieser in-vitro-Evolutionsverfahren mit der RNA-Chemie ermöglichte den Aufbau hochaffiner RNA-Moleküle mit fluoreszierendem Nucleotid, die als optische Signale dienen, wenn diese Aptamere mit ihrem Zielmolekül interagieren. Damit ist der Beweis erbracht, dass diese Moleküle für diagnostische und vielleicht sogar therapeutische Zwecke eingesetzt werden können.

Die Anwendung dieser Aptamere und Spiegelmerer ist generell dort möglich, wo derzeit Antikörper ihren Einsatz finden. Die Vorteile der hochaffinen Nucleinsäuren gegenüber den Antikörpern liegen darin, dass sie in einer um Zehnerpotenzen größeren Vielfalt hergestellt werden können und dass die Reproduzierbarkeit in der Herstellung den Antikörpern überlegen ist.

Spiegelbildliche Darstellungen von Aptameren werden als Spiegelmerer bezeichnet. Diese Spiegelmerer haben die gleichen Eigenschaften wie die Aptamere, und zugleich haben sie den Vorteil, dass sie in dem Organismus nicht abgebaut werden können. Der Grund hierfür ist einfach: Da die Spiegelmerer nur chemisch hergestellt werden können und nicht in der Natur vorkommen, existieren in der Natur keine Enzyme, die Spiegelmerer abbauen.

6.3.4 Proteinbioreaktor

Die Proteinbiosynthese in den zelleigenen Ribosomen ist eine wesentliche Aktivität der lebenden Zellen. Obgleich bei der ribosomalen Proteinbiosynthese mehr als 300 Komponenten beteiligt sind, ist es bereits gelungen, Proteine in einem Proteinbioreaktor in-vitro zu synthetisieren. Auf Grund der circa 150 verschiedenen Proteine, die mit dem Proteinbioreaktor bisher synthetisiert wurden, kann man davon ausgehen, dass so praktisch jedes Protein hergestellt werden kann. So wurden zum Beispiel bereits toxische Proteine, einzelsträngige Antikörper, das „Green Fluorescent Protein“ und so weiter synthetisiert. Der bisher entwickelte Proteinbioreaktor

ermöglicht bereits Synthesen von Milligramm-Mengen an Protein pro Milliliter. Somit ist der Proteinbioreaktor in vielen Fällen eine echte Alternative zu Klonierungsverfahren.

Darüber hinaus können durch Kombination von chemischen und biochemischen Methoden mit Hilfe des Proteinbioreaktors in Proteine unnatürliche Aminosäuren in bestimmte Positionen eingebaut werden. Diese Aminosäuren könnten zum Beispiel als Signalgeber (fluoreszierende Aminosäure) oder für die Fixierung an einem Biochip dienen. Es ist aber auch durchaus denkbar, dass mit dem Einbau von modifizierten Aminosäuren die biologischen Eigenschaften von Enzymen verbessert werden. Da mit dem in-vitro-System der Einbau von isotoopenmarkierten Aminosäuren problemlos möglich ist, eröffnet der Proteinbioreaktor ganz neue Möglichkeiten auf dem Gebiet der NMR-Strukturforschung.

Eine weitere Anwendung des Proteinbioreaktors ist die des „Ribosomedisplays“. Mit diesem Verfahren der molekularen Evolution können relativ schnell neuartige Proteine gewonnen werden, die verbesserte enzymatische Eigenschaften besitzen oder zu bestimmten Zielstrukturen eine verbesserte Bindungseigenschaft aufweisen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass RNA-in-vitro-Systeme bereits von wirtschaftlicher Bedeutung sind. Eine Reihe von Herstellern haben die in-vitro-Proteinbiosynthese in ihrem Angebot. Mit der Verbesserung der Ausbeuten wird sich dieser Markt überproportional entwickeln, da der Proteinbioreaktor auch für die Pharmaindustrie an Bedeutung gewinnen wird.

6.3.5 Noncoding-RNAs

Das Interesse an der Genregulation durch RNA-Moleküle ist in den letzten Jahren beständig gewachsen. Es ist jetzt weitgehend akzeptiert, dass RNAs, die kein Protein kodieren („noncoding-RNAs“, ncRNAs), wichtige Elemente des zellulären Mechanismus sind, der zusammen mit Protein-Transkriptionsfaktoren für die präzise Kontrolle des Repertoires an exprimierten Genen in so gut wie allen lebenden Organismen verantwortlich ist. Zweierlei Befunde stützen diese Ansicht: Zum einen stellte sich bei der Auswertung sequenzierter Genome heraus, dass die Anzahl der Protein-kodierenden Gene bedeutend geringer ist als erwartet. Dies ist insbesondere bei höheren Eukaryonten der Fall, bei denen die Open Reading Frames (ORFs), also diejenigen Sequenzen, die tatsächlich zu Proteinen translatiert werden, nur einen geringen Teil der gesamten

genomischen DNA ausmachen. In Säugetieren stellen die ORF nur 2 % des Zellkern-ansässigen Genoms dar. Diese Zahl ist größer in weniger komplexen Organismen wie Insekten (18 %), Nematoden (25 %) oder Pilzen (60–80 %). Das Verhältnis von kodierenden zu nicht-kodierenden Sequenzen des gesamten Transkriptom liegt beim Menschen bei 1:47 und bei der Maus bei 1:43. Dies bedeutet, dass 98 % der Transkriptom-Produkte nicht Protein-kodierend sind.

Im Gegensatz dazu wurde das Verhältnis zu 1:2,4 im *Drosophila* Genom und zu 1:1,13 im *Caenorhabditis*-Genom bestimmt. Aus diesen Zahlen wird offensichtlich, dass derjenige Anteil der DNA, der nicht für Proteine kodiert, mit der Komplexität des Organismus zunimmt. Darüber hinaus gibt es eine wachsende Anzahl von experimentellen Hinweisen darauf, dass nicht-Protein-kodierende RNAs in Säugetierzellen sehr weit verbreitet sind. Die Schlussfolgerung aus den bis heute vorliegenden Daten ist, dass die Anzahl der nicht-Protein-kodierenden Gene wohl tatsächlich mindestens der Anzahl der Protein-kodierenden Gene gleichkommen wird.

6.3.5.1 Funktionen von „noncoding-RNAs“

Unter dem Begriff „noncoding-RNA“ kann man jedes Transkript oder Teile davon verstehen, die nicht als Vorlage zur Proteinsynthese verwendet werden. Solch eine Definition umfasst alle „housekeeping RNA“ die notwendig sind für die Transmission der genetischen Information (rRNAs, tRNA), für die RNA-Prozessierung und Modifikation (RNaseP RNA, snoRNAs, snRNAs) oder auch die RNA-Komponenten verschiedener Ribonucleoprotein-Partikel (z. B. „vault RNA“ oder „signal recognition particles RNA“). Es ist deutlich geworden, dass die überwiegende Mehrheit nicht-kodierender Transkripte in Eukaryoten nicht in allen Zellen und nicht in allen Phasen der Entwicklung und Differenzierung exprimiert werden. Diese regulatorischen RNAs, die bisweilen auch Riboregulatoren oder RNA-Regulatoren genannt werden, scheinen eine entscheidende Rolle in zahlreichen die Expression kontrollierenden Mechanismen zu spielen und sind beteiligt an vielen Erkrankungen des Menschen.

Wie erläutert, ist die Zahl der im Genom von Säugetieren kodierten potenziellen ncRNAs sehr groß und wird gegenwärtig sicherlich noch unterschätzt. Dies steht im Gegensatz zu der relativ kleinen Zahl von ncRNAs, für die die ersten Anzeichen einer biologischen Funktion erkennbar werden. Eine der gut etablierten Funktionen von ncRNAs ist ihre Beteiligung an der Regulation der epigenetischen Eigenschaften des Chromatins und damit der globale Einfluss auf die Genexpression auf der Ebene der Struktur chromosomaler Domänen oder gar ganzer

Chromosomen. In dem einfachsten Fall der epigenetischen Regulation könnten ncRNAs möglicherweise die DNA-Methylierung innerhalb der Promoter-Regionen der Zielgene beeinflussen und dadurch die Transkription kontrollieren.

6.3.5.2 Perspektiven

Der Zugewinn an Erkenntnis über nicht-kodierende RNAs in letzter Zeit zeigt ganz deutlich das wachsende Interesse an der RNA-Biologie. Es ist klar geworden, dass man die Mechanismen von Wachstum, Entwicklung und Differenzierung nicht umfassend verstehen wird, ohne eine genaue Aufklärung der RNA-basierten Regulation. Die chemischen Eigenschaften der RNA und seine intrinsische Instabilität machen es zwar zu einem idealen regulatorischen Molekül, sie erschweren aber gleichzeitig seine Untersuchung im Labor. Somit stellen sich für die Forscher auf diesem Gebiet neue Herausforderungen beim detaillierten Charakterisieren der Expressionsprofile und Funktionen der einzelnen ncRNAs.

6.3.6 Wirtschaftliches Potenzial

Strukturbiologie

Die Moleküle des Lebens nehmen eine oder mehrere spezielle dreidimensionale Formen an (Konformationen), die genau auf die jeweilige zelluläre Aufgabe zugeschnitten sind. Da dies eine delikate Balance ist, können sich Fehlformen bilden, die zahlreiche Krankheiten verursachen. Ein Beispiel von vielen, das wegen seiner Bedeutung in alternden Gesellschaften besonders intensiv erforscht wird, ist die neurodegenerative Alzheimer-Erkrankung, die allein in den USA geschätzte Kosten von 100 Milliarden US\$ verursacht.

Die Strukturbiologie leistet nicht nur entscheidende Beiträge bei der Erforschung konformativer Erkrankungen, sondern wird von allen großen Pharmafirmen routinemäßig eingesetzt bei der Entwicklung und Verbesserung von Medikamenten für die körpereigene Zielmoleküle bekannt sind. Die strukturelle Analyse zahlreicher Variationen des Wirkstoffes als Ligand im Komplex mit dem Zielmolekül ist die Basis für die rationale Weiterentwicklung. Eine neuere Entwicklung ist die wirkungssteigernde Fusion eines Wirkstoffkandidaten aus mehreren kleinen Liganden, die durch strukturbiologische Screening-Methoden identifiziert werden und unterschiedliche Regionen auf dem Zielmolekül ansprechen. Eine Folge des Wachstums an strukturbiologischer Erkenntnis ist, dass dank immer leistungsfähigerer Computer derartige Experimente nicht nur im Labor, sondern auch

Kosten sparend virtuell durchgeführt werden können. Dabei wird die experimentell gelöste Struktur des Zielmoleküles dazu verwendet, virtuelle Molekülbibliotheken zu screenen oder völlig neue Wirkstoffmoleküle in der Zielregion „wachsen“ zu lassen.

Die Bedeutung des struktur-basierten Designs nimmt stetig zu. Während es sehr selten geworden ist, dass ein Naturstoff ohne Modifikation zum Medikament wird, wie zum Beispiel der Krebswirkstoff Taxol, wurde das erste rational entwickelte Medikament „Relenza“ im Jahre 1999 als Grippemittel von der FDA zugelassen.

Ligandenbasiertes Design führte zu HIV-Protease-Inhibitoren wie „Viracept“, Ritonivir und Indinavir und demonstriert beispielhaft, wie durch die strukturebiologische Information über das Zielmolekül HIV-Protease die Zeit von den ersten Entwicklungsschritten zur Markteinführung von typischerweise 10 bis 15 Jahren auf unter acht gedrückt werden konnte. Damit werden neue Therapien rascher zu Patientinnen und Patienten gebracht bei signifikanter Einsparung an Kosten, die typischerweise für einen völlig neuen Wirkstoff in der Größenordnung von etwa 400 Millionen US\$ liegen.

Antisense, Ribozym, und RNA-Interferenz Anwendungen

Im Jahre 2003 hatte der Markt für RNA-Interferenz-Produkte weltweit einen Umfang von rund 38 Millionen US\$. Fast drei Viertel davon entfielen auf die Synthese von RNA- Oligonucleotiden. Für die kommenden Jahre werden Wachstumsraten von 30–40% vorausgesagt, sodass der Markt im Jahre 2008 auf 185 Millionen US\$ geschätzt wird. Einige Expertinnen und Experten erwarten, dass Therapeutika auf der Basis der RNA-Interferenz einmal 10% des Medikamentenmarktes ausmachen könnten. Allerdings ist der Weg dahin noch weit, da mit der ersten Zulassung von RNAi-Medikamenten frühestens 2008 zu rechnen war, realistischlicherweise aber erst einige Jahre später zu rechnen ist.

Aptamere und Spiegelmere

Hochaffine Nukleinsäuren (Aptamere und Spiegelmere) werden eine sehr breite Anwendung finden, da sie in ähnlicher Weise wie die Proteinantikörper eingesetzt werden können. Darüber hinaus ergeben sich mit diesen hochaffinen Nukleinsäuren zusätzliche Möglichkeiten, die über das Anwendungspotenzial der Antikörper hinausgehen. Ein Beispiel ist die Erkennung von Zuckerresten auf Proteinen und Zelloberflächen, die nur unzureichend von Proteinantikörpern erkannt und gebunden werden. Hier zeigt sich eine Überlegenheit der Aptamere.

Proteinbioreaktor

Die in den vorangegangenen Absätzen aufgeführten vielseitigen Anwendungsbeispiele für die in-vitro-Proteinbiosynthese (Proteinbioreaktor) zeigen, dass das Potenzial dieser Technologie zur Zeit in dem Bereich der Molekularbiologie liegt. So befinden sich bereits einige Firmen auf dem internationalen Markt, die in-vitro-Proteinsynthese-Kits verkaufen. Das von der RiNA GmbH hergestellte System erlaubt bereits Proteinsynthesen bis zu 15 mg pro Milliliter, sodass das Verfahren auch erste Interessen der Pharmafirmen geweckt hat.

Noncoding-RNAs

Obgleich zur Zeit recht wenig „noncoding-RNAs“ mit ihren Funktionen bekannt sind, so wird deutlich, dass sie immer mit Tumorerkrankungen oder vererbten Erkrankungen assoziiert sind und dabei wichtige regulatorische Funktionen übernehmen. Somit wird das erhebliche wissenschaftliche Potenzial der „noncoding-RNAs“ in der diagnostischen und vor allen Dingen auch therapeutischen Medizin liegen.

6.3.7 Ausblick

Wie hier dargestellt, besitzen die RNA-Moleküle vielseitige strukturelle und funktionelle Eigenschaften, die mit den RNA-Technologien erforscht und zur Anwendung gebracht werden sollen. Es bestehen keine Zweifel, dass die Biotechnologie, Molekularbiologie und Medizin der Zukunft von der RNA-Technologie wesentlich beeinflusst werden und sich hier ein erhebliches wissenschaftliches Potenzial auftut.

6.4 Bedeutung der Epigenetik für die Biomedizin*

6.4.1 Entwicklung und gegenwärtiger Stand epigenetischer Forschung

Bis Ende der 1980er Jahre fristete die Epigenetik eher ein Nischendasein. Zu Beginn der 1990er Jahre führten Entdeckungen der molekularen Ursachen epigenetischer Vererbung im Menschen (Genomic Imprinting, X-Chromosomen-Inaktivierung), in Hefe (Paarungstypkontrolle) und in

* Unter Verwendung des Gutachtens und Beiträgen von Jörn Walter; siehe Anhang, Beiträge und Gutachten.

Drosophila (Positions-Effekt-Variation) zu einem stark wachsenden Interesse an epigenetischen Modifikationen (eine Übersicht der epigenetischen Forschung bis Mitte der 90er Jahre bietet Russo et al., 1996). Es zeigte sich schnell, dass epigenetische Mechanismen neue Erklärungsansätze für eine Reihe von Vererbungs-, Mutations- und Regulationsfragen boten. Insbesondere in Bereichen der Entwicklungs- und Züchtungsgenetik sowie der Erforschung komplexer menschlicher Erkrankungen wurden epigenetische Konzepte schnell aufgenommen und neue Forschungsrichtungen etabliert. Für die extrem rasche Entwicklung epigenetischer Forschung seit Mitte der 1990er Jahre sind folgende Faktoren mitentscheidend gewesen:

- i) Die Epigenetik bietet konzeptionell neue Ansätze für das Verständnis molekularer Prozesse genetischer Regulation von Entwicklungs- und Erkrankungs-Erscheinungen.
- ii) Etablierte genetische Modellsystemen mit epigenetischen Fragestellungen konnten schnell und zielgerichtet für epigenetische Studien und Analysen genutzt werden.
- iii) Epigenetische Mechanismen erwiesen sich in vielen Bereichen der biomedizinischen Forschung als sehr relevant für menschliche Erkrankungen.
- iv) Fortschritte in der Proteom- und Genomforschung sowie die Entwicklung neuer Hochdurchsatztechnologien (vor allem Array-Plattformen und Sequenzierung) erlauben die schnelle Durchführung und Bewertung epigenetischer Analysen.
- v) Neu entwickelte Methoden der Epigenomik zur Kartierung von Histonmodifikationen mittels Chromatin-Immunopräzipitation (ChIP), sowie von DNA-Methylierung mittels DNA-Sequenzierung (Bisulphit-Technologie) oder Immunopräzipitationen (MeDIP) ermöglichen genomweite Studien epigenetischer Veränderungen.

Aufgrund dieser konzeptionellen und technischen Fortschritte ergeben sich für die epigenetische Forschung vollkommen neue Möglichkeiten, Veränderungen im Verlauf von Erkrankungs-, Entwicklungs- und Differenzierungsprozessen umfassend erfassen zu können. Ergänzt mit Knockout- und Knockdown-(RNAi)-Manipulationen bieten sich hier spannende neue Einblicke in die Steuerung von Entwicklungs- und Differenzierungsprozessen. Epigenomische Daten und Erkenntnisse werden von großer Bedeutung sein für die Modellierung regulativer Prozesse sowie systembiologische Analysen der Wechselwirkungen von cytoplasmatischen und nukleären Vorgängen.

Für entwicklungsbiologische Fragen bieten die sich rasch entwickelnden Techniken der Life-Cell-Mikroskopie neue Möglichkeiten, die zelluläre Spezifität und Dynamik epigenetisch gesteuerter Prozesse zu erfassen. Die Innovationen im Bereich hochauflösender Fluoreszenztechniken (FRET, FRAP) sowie verbesserte biochemische (LC-MS, ESI-MS, MALDI) und biophysikalische Analytik sind von unschätzbarem Wert für ein besseres Verständnis der Vorgänge epigenetischer Dynamik in lebenden Zellen. Gerade in den Gebieten der Zellbiologie, Biochemie und Biophysik hat daher die Erforschung epigenetischer Modifikationen und Prozesse in den letzten Jahren exponentiell an Bedeutung gewonnen.

Epigenetische Forschung hat in den vergangenen Jahren den Sektor der reinen Grundlagenforschung in Modellorganismen weit überschritten und nahezu in jedem Bereich biomedizinischer Forschung und Praxis (Humangenetik, Immunologie, Neurologie, Endokrinologie, Pädiatrie, Ernährungsforschung, Psychiatrie) Einzug gehalten. Diese Entwicklung in Richtung angewandter Forschung führt aber auch zu einem zunehmenden Trend der Spezialisierung. In dem relativ jungen Forschungsgebiet kann dies auch eine Gefahr bedeuten, da konzeptionelle Arbeiten im Bereich der Epigenetik verfrüht als gesichert und abgeschlossen gelten. Dies ist aber sicher noch nicht der Fall, wie im Folgenden noch auszuführen ist. Epigenetische Phänomene und Konzepte, insbesondere aber daraus resultierende Interpretationen und Auswirkungen sind sicher noch nicht als in allen Einzelheiten verstanden anzusehen. Die Förderung grundlagenorientierter Forschung und risikofreudiger, innovativer Ideen im Bereich der Epigenetik sollte daher nach wie vor oberste Priorität haben.

6.4.2 Epigenetische Forschungsprogramme

In Deutschland wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Jahr 2001 die weltweit ersten Förderprogramme zu Themen der Epigenetik ins Leben gerufen: Der SPP1129 Epigenetics¹³ und die Transregio-Forschergruppe (Chromatin)¹⁴. Beide Initiativen haben sich als sehr erfolgreich und wegweisend für die Sichtbarkeit epigenetischer Forschung in Deutschland und dem Ausland erwiesen und waren der Kristallisationspunkt für neue Initiativen (SPP1356 sowie eine Forschergruppe zu DNA-Methylierung) beziehungsweise NGFN-Förderungen¹⁵.

13 www.uni-saarland.de/fak8/genetik/dfg/index.html [02.03. 2009].

14 www.transregio5.lmu.de [02.03. 2009].

15 www.faculty.iu-bremen.de/ajeltsch/name/index.htm [02.03. 2009].

Auf europäischer Ebene folgten bald das sehr wichtige und erfolgreiche EU-weite Network of Excellence „The Epigenome“ (FP6 der EU, 2003–2009)¹⁶, ein BBSRC Programm (INTEP) zu Epigenetik und Biotechnologie in UK (2003–2007), und das „human epigenome project“ (HEP)¹⁷. In den USA wurde seit 2003 im Rahmen des ENCODE Programm des National Institutes of Health (NIH) epigenetische Forschungen unterstützt. Seit 2008 gibt es mit AHEAD eine große neue Initiative des NIH im Rahmen der neuen Road Map zu Fragen der Epigenomik in der Krankheitsforschung (Volumen cirka 200 Millionen US\$) (2008). Auch im asiatischen Raum werden zunehmend gezielte Förderprogramme für epigenetische Forschung ins Leben gerufen.¹⁸ Größere Verbund-Programme zu epigenetischen Themen wurden in der Zwischenzeit auch in Frankreich, Österreich, Schweiz, Schweden, Holland und Spanien etabliert. Es daher dringend anzuraten, mit geeigneten Förderinstrumenten hier auf nationaler Ebene eine konkurrenzfähige deutsche Epigenetik-Forschung nachhaltig zu fördern. Mit der Einrichtung eines neuen Schwerpunktprogramms SPP1356 zu Pluripotenz und Reprogrammierung von Stammzellen ist hier sicher ein guter Anfang zu beobachten.

6.4.3 Epigenetik und Biotechnologie

Epigenetische Mechanismen, sowohl DNA-Methylierung als auch Chromatin-Modifikationen, sind innerhalb nur eines Jahrzehnts zu einem integralen Bestandteil molekularer und genetischer Analysen geworden. Eine Reihe von biotechnologischen Firmen ist aus diesem Gebiet der Forschung erwachsen und hat sich meist auf diagnostische und therapeutische Produkte spezialisiert. Einen Überblick über die Bedeutung der Epigenetik für die Biotechnologie gibt ein umfassender Bericht der Genius GmbH im Auftrag des BMBF aus dem Jahr 2007.¹⁹ Es ist mittlerweile unzweifelhaft zu erkennen, dass eine epigenetisch ausgerichtete Medizin und biotechnische Produkte eine zunehmende Rolle im Bereich der biomedizinischen Diagnostik und klinischen Therapie (vor allem bei Krebs) spielen.

16 www.epigenome-noe.net [02.03. 2009].

17 www.epigenome.org [02.03. 2009].

18 www.csi.nus.edu.sg/09/EP.html [02.03. 2009].

19 www.innovationsanalysen.de/de/download/innovationspotenziale_epigenomik.pdf [02.03. 2009].

6.4.4 Definition epigenetischer Mechanismen

Abhängig von der Problemstellung und biologischen Perspektive wurden und werden die unterschiedlichsten Begriffsdefinitionen geboten. Sehr weit gehende Definitionen sehen die Epigenetik als einen umfassenden nicht genetischen Mechanismus der Weitergabe molekularer Information über Zellteilungen hinweg. Einige Beispiele zur Definition von „Epigenetics“ aus dem Internet: „In biology, the term epigenetics refers to changes in gene expression that are stable between cell divisions, and sometimes between generations“²⁰, „The study of heritable changes in gene function that occur without a change in the DNA sequence“²¹, „A factor that changes the phenotype without changing the genotype“²², „A term referring to the non-genetic causes of a phenotype“²³.

Besonders die letzten beiden Definitionen sind so allgemein gehalten, dass auch die stabile zytoplasmatische Weitergabe von Zustands-Modifikationsformen von Proteinen (Prionen) und RNAs („small RNAs“) von Zelle zu Zelle, als „epigenetische Vererbung“ oberhalb der genetischen Information mit einbezogen ist. In der Tat führen in Pflanzen lokal induzierte RNAi-Effekte über die zelluläre Weitergabe der „small RNAs“ zu einem „posttranscriptional gene silencing“ (PTGS-Phänomen), die epigenetischen Effekten sehr ähneln, beziehungsweise solche hervorrufen können. Analoge epigenetische Phänomene, zum Beispiel Quelling, wurde in *Neurospora crassa* entdeckt und beruht ebenfalls auf einer durch „small RNA“ vermittelten vererbaren Regulation von Genen (Fulci/Macino, 2007). In extremen Interpretationen werden sogar zytoplasmatische Vererbungen von Modifikationen wie zum Beispiel „Prion-Prägungen“ als Beispiel möglicher epigenetischer (Prägungs-, Modifikations-)Phänomene diskutiert (Lewin, 1998). Auch die im Verlauf der „frühembryonalen Programmierung“ von Genomen wichtige maternale zytoplasmatische Vererbung spielt häufig eine langfristige prägende Rolle bei der Festlegung für Organismen und kann im Zusammenspiel mit genetischer Variation (Hybrid-Kreuzungen, mitochondriale Vererbung) zu quasi „epigenetischen“ Phänomenen führen (Youngson/Whitelaw, 2008).

Eine strenger eingrenzende Definition von Epigenetik bezieht sich ausschließlich auf „vererbare“ Modifikationen der DNA beziehungsweise der Histone: Epigenetische Effekte

20 <http://en.wikipedia.org/wiki/Epigenetics> [02.03.2009].

21 <http://publications.nigms.nih.gov/thenewgenetics/glossary.html> [02.03.2009].

22 www.kumc.edu/gec/gloss.html [02.03.2009].

23 www.fao.org/DOCREP/003/X3910E/X3910E08.htm [02.03.2009].

beruhen auf mitotisch und/oder meiotisch „vererbaren“ Modifikationen des genetischen Materials, der DNA beziehungsweise des Chromatins. Diese Definition epigenetischer Veränderungen schließt ursächlich nur solche Modifikationen der DNA (DNA-Methylierung) beziehungsweise des Chromatins (Histonmodifikationen) mit ein, die über Zellteilungen hinweg stabil beibehalten, das heißt „vererbt“ werden. Ein Problem dieser Definition (wie auch der weiter oben angeführten) besteht aber darin, dass selbst die „klassischen“ epigenetischen Modifikationstypen nicht nur wichtig für epigenetische Vererbbarkeit von Zustandsformen der DNA und Chromosomen sind. Sie sind vielmehr auch essenziell für die Regulation genom-assoziiertes Vorgänge wie DNA-Replikation, -Rekombination, -Mutationsentstehung, -Reparatur und Transkriptionskontrolle. Dies sind temporäre Vorgänge, die nur innerhalb eines Zellzyklus stattfinden – und damit im strengen Sinne nicht „vererbt“ sind. Eine klare mechanistische Trennung zwischen vererbaren und temporären (z. B. Zellzyklus-abhängigen) epigenetischen Modifikationen ist daher schwer zu treffen (Goldberg et al., 2007).

6.4.5 Epigenetik, Evolution und Umwelt: Konzepte transgenerationaler epigenetischer Vererbung

Wie dargestellt, ist ein Grundcharakteristikum der Epigenetik die Vererbbarkeit über mitotische und meiotische Teilungen hinweg. Im Gegensatz zu echten Mutationen sind solche Modifikationen („Epimutationen“) aber revertierbar und können gelöscht werden. Während die Vererbbarkeit epigenetischer Mechanismen über Mitosen hinweg zweifelsfrei in allen Organismen zu beobachten ist, sind meiotische, das heißt über haploide Keimzellen stabil über Generationen vererbte epigenetische Mechanismen nicht die Regel. Dieser im Menschen eher seltene Aspekt der Vererbbarkeit wird aber immer häufiger bemüht, um neue Konzepte menschlicher Umwelthanpassung zu entwickeln. So werden in der Evolutions- und Systembiologie epigenetische Konzepte neuerdings verstärkt herangezogen, um einem Neo-Lamarckismus im Sinne adaptiver epigenetischer „Mutationen“ das Wort zu reden.

Auch in einigen Bereichen der Medizin, Psychologie und Soziobiologie finden Ideen metastabiler transgenerationaler epigenetischer Vererbung – ausgelöst durch Umweltfaktoren – besondere Beachtung und werden als Beispiele für die Beeinflussbarkeit des Genoms durch die Umwelt beziehungsweise als Ersatz für fehlende genetische Erklärungen in Erbgängen

diskutiert. Im Menschen gibt es – mit Ausnahme des Genomic Imprinting – keinen Beweis für meiotisch vererbare epigenetische Effekte (Youngson/Whitelaw, 2008). Sämtliche Beobachtungen und Berichte transgenerationaler Effekte beruhen zumeist auf (vermeintlich epigenetischen) Interpretationen empirischer Erhebungen (Krankheitsstatistiken) und sind sehr mit Vorsicht zu genießen. Für das Fehlen meiotischer Vererbbarkeit ist vermutlich die extensive epigenetische Reprogrammierung in der Keimbahn beziehungsweise nach der Fertilisierung (in der frühen Embryogenese) ausschlaggebend. Stochastisch auftretende epigenetische Veränderungen, die durchaus ursächlich für Erkrankungen sind (z. B. beim Imprinting Syndrome), sind als Beispiele transgenerationaler Effekte nicht wirklich heranziehbar. Die häufig diskutierten Beispiele transgenerationaler Effekte im Bereich der familiären Krebsentstehung, Spermatogenese oder die im Tiermodell beobachtete ernährungsbedingte (Folsäure) Veränderung der Fellfarbe in Agouti-Mäusen zeigen bei genauer Betrachtung, dass hier epigenetische Phänomene auf der Basis genetischer Veränderungen auftreten (Whitelaw/Whitelaw, 2006). Unbestreitbar ist dagegen die Tatsache, dass eine frühe Prägung der (ererbten) elterlichen Genome durch das maternale Ei-Zytoplasma einen Einfluss auf die individuelle epigenetische Ausprägung des Genotyps haben kann – hierzu gibt es eine Reihe von Befunden.

Im Hinblick auf transgenerationale epigenetische Effekte ist die Situation in Pflanzen vollkommen anders. Hier gelten transgenerationale epigenetische Vererbungseffekte als gesichert (Henderson/Jacobsen, 2007). Dies liegt unter anderem daran, dass in Pflanzen keine vergleichbare Reprogrammierung der Epigenome in den Keimzellen erfolgt, das heißt epigenetische Muster über Generationen hinweg erhalten bleiben können. Es gibt in der Tat viele Beispiele vererbbarer epigenetischer Effekte in Pflanzen, die oft auf Veränderungen von DNA-Methylierungsmustern beruhen. So wurde vor ein paar Jahren festgestellt, dass ein von Carl Linné bereits vor über 250 Jahren als eigene Art beschriebenes Löwenmäulchen (veränderte Blütenform) sich von der verwandten Art lediglich durch eine Epimutation vom nächstverwandten Löwenmäulchen unterscheidet (Cubas et al., 1999).

6.4.6 Molekulare Mechanismen der Epigenetik

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die bekannten epigenetischen Modifikationen gegeben sowie einige der Kernaspekte der epigenetischen Forschung angesprochen werden.

6.4.6.1 DNA-Methylierung

Die DNA-Methylierung ist eine postreplikative Modifikation von Adenin oder Cytosin in einem definierten Sequenzkontext innerhalb der DNA. Während im gesamten Tier- und Pflanzenreich ausschließlich Cytosin-C5-Methylierung vorkommt und hier eine regulatorische Bedeutung spielt, sind regulatorische Effekte in Bakteriophagen, Bakterien und Archaeen vor allem auf Adenin (N6) spezifische Methylierung beschränkt (Casadesus/Low, 2006).

Interessante neuere Erkenntnisse zur Bedeutung der DNA-Methylierung als regulatorische Modifikation findet man seit einiger Zeit vor allem bei sozialen Insekten (Bienen, Ameisen), deren hochentwickelte DNA-Methylierungssysteme – wie auch Histonmodifikationen – eine bedeutende regulatorische Funktion für die Steuerung von Reproduktion, Funktion und Verhalten zu haben scheinen (Wang et al., 2006; Maleszka, 2008). So scheinen ernährungs- und hormonbedingte Differenzierungen in Königin und Arbeiterinnen auf epigenetisch induzierte Unterschiede im DNA-Methylierungsmuster zurückführbar zu sein. Auch die verschiedenen Ausprägungen von Verhalten und Funktionen im Bienen- und Ameisenstaat (Flieger, Versorger, Verteidiger etc.) scheinen an epigenetische Regulationen gekoppelt zu sein.

Ein ganz bedeutende Rolle spielt DNA-Methylierung in der Biologie und Genetik höherer Pflanzen (Henderson/Jacobsen, 2007). Es gibt unzählige Beispiele vererbbarer epigenetischer Effekte, die auf DNA-Methylierung beruhen. Pflanzen besitzen zudem das komplexeste enzymatische System zur Kontrolle von DNA-Methylierung. Aktive DNA-Demethylierungssysteme (Zheng et al., 2008) wurden erstmalig in Pflanzen im Zusammenhang mit Imprinting Effekten entdeckt. Interessanterweise scheinen auch in Vertebraten (Zebrafisch), Xenopus), Säugern (Maus) und dem Menschen DNA-Demethylierungsvorgänge an DNA-Reparaturvorgänge gekoppelt zu sein (Gehring et al., 2009).

Jüngste Erkenntnisse im Menschen und der Maus deuten an, dass solche auf Reparatur (Basenersatz) basierenden Vorgänge der epigenetischen Reprogrammierung im Verlauf der frühen Keimzellreifung und der früherer Phasen der Entwicklung (kurz nach der Befruchtung) eine Rolle spielen (Morgan et al., 2005). Die Erforschung solcher Reprogrammierungs-Vorgänge ist von großer Bedeutung für das Verständnis von Reproduktion, zellulärer Toti- und Pluripotenz und genetischer Stabilität. Zum einen ergeben sich hieraus Erkenntnisse für die Funktion von Stammzellen, zum anderen ergeben solche Erkenntnisse neue Hinweise auf Mechanismen genetischer Variabilität (Reik, 2007).

Unterschiedliche Zelltypen unseres Körpers besitzen charakteristische DNA-Methylierungsmuster entlang der Chromosomen, das heißt unser Genom wird im Verlauf der Entwicklung und Differenzierung in Zell-Typen mit verschiedenen Epigenomen programmiert (Meissner et al., 2008; Bernstein et al., 2006). Die stabilen epigenetischen Muster korrelieren oft mit der transkriptionellen Aktivität assoziierter Gene, sodass strukturelle Veränderungen mit funktionellen Veränderungen der Zellen in direktem Zusammenhang zu stehen scheinen (Linhart et al., 2007). Deutliche Veränderungen genomweiter epigenetischer Muster findet man in nahezu allen soliden Tumoren und lymphoblastoiden Krebsarten. Hier gibt es auch eine Reihe von Hinweisen, dass epigenetische Veränderungen eine frühe und zentrale Rolle in der zellulären Entartung maligner Zellen spielen und die Abschaltung von Tumorsuppressoren sowie genomische Instabilität befördern. Insbesondere im Bereich der Krebsdiagnostik und Therapie spielen daher epigenetische Technologien und Wirkstoffe eine zunehmend bedeutende Rolle. Die unbestrittenen Erfolge solcher Therapien stehen dabei im Kontrast zu dem oft nur rudimentären Verständnis der Wirkweise der benutzten Substanzen. Es wird zunehmend wichtig sein, hier grundlegende molekulare Mechanismen besser zu verstehen, neue Substanzen ohne Nebenwirkungen zu identifizieren und die klinische Verträglichkeit sowie therapeutische Kombinationen besser zu erarbeiten. Insbesondere im Bereich des epigenetischen Therapiemonitoring (d. h. von Substanzen, die sich in klinischen Studien befinden oder bereits in der klinischen Routine angefangen sind) ist daher noch eine Menge grundlagenorientierter Forschung nötig.

Interessante Zusammenhänge werden auch zwischen epigenetischen Veränderungen (DNA-Methylierung, Histonmodifikationen), Gedächtnis und Altern beobachtet. Hier sind vor allem Aspekte altersabhängiger Veränderungen der Genaktivität (auch im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen) sowie fortschreitende Seneszenz und Instabilität der Genome zum Beispiel im Bereich der Zentromere und Telomere im Visier der Epigenetikforschung. Spannende neuere Erkenntnisse der Epigenomforschung deuten zudem darauf hin, dass epigenetische Veränderungen als Ausdruck kleiner genetischer Variationen (Basenaustausche/Insertionen/Deletionen) im Bereich der Gene zu beobachten sind und dass sich diese in Form allel-spezifischer DNA-Methylierung und Genaktivität manifestieren. Die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Genotyp und Epigenotyp wird in naher Zukunft sehr an Bedeutung gewinnen und einen neuen Beitrag dazu leisten, komplexe genetische Erkrankungen – vor allem multifaktorielle – besser genetisch zu verstehen und modellieren zu können.

Um den angesprochenen biomedizinischen Fragestellungen näher zu kommen gilt es, folgende Aufgaben und Arbeitsgebiete auf dem Gebiet der DNA-Methylierung vorrangig weiter zu verfolgen: Es wird zunehmend wichtig werden, epigenetische Modifikationen systembiologisch, das heißt konzeptionell im zellulären und gesamt-genomischen Kontext zu betrachten, um ihre Bedeutung zu verstehen und zu interpretieren. Im Bereich der DNA-Methylierung geht es unter anderem um folgende Fragestellungen:

- i) Wie werden Methylierungsmuster etabliert beziehungsweise beibehalten, welche stochastischen und gerichteten Ereignisse lassen sich beobachten?
- ii) Wie stabil sind solche Muster, wann und wie werden sie gelöscht beziehungsweise neu gesetzt und an welchem Stellen?
- iii) Wann und warum kommt es in pathologischen Prozessen zu Veränderungen von DNA-Methylierungsmustern?
- iv) Welche Ziele werden dabei bevorzugt verändert und wie kann man diesen Prozess revertieren?
- v) Welche Beziehung gibt es zwischen DNA-Sequenz und DNA-Methylierung, das heißt welche Genotyp-Epigenotyp-Korrelationen kann man finden und welche Effekte haben diese auf die genetische Aktivität?

6.4.6.2 Histonmodifikationen

Modifikationen von Histonen spielen eine wesentliche Rolle in der epigenetischen Steuerung biologischer Prozesse (Kubicek et al., 2006). Modifiziert werden vornehmlich bestimmte Aminosäuren in den amino- und carboxy-termini der Histone H3 und H4, in geringerem Ausmaß die Histone H1, H2a und H2b. Eine Übersicht über die verschiedenen Modifikationen gibt Kouzarides (2007). Von entscheidender Bedeutung der Steuerung entwicklungsbiologischer epigenetischer Modifikationen scheinen polycomb-Gruppen-Proteine zu sein (Whitcomb et al., 2007). Auch der dynamische Austausch und die Verschiebung von Histonen (Nucleosome Remodelling) ist ein stark zunehmendes Forschungsfeld – vor allem im Kontext der Regulation von Transkription, Replikation und Reparatur (Corpet/Almouzni, 2009; Varga-Weisz/Becker, 2006). Die kontextabhängige Interpretation von Histon- und DNA-Methylierungsmarkierungen ist ein weiteres wichtiges Gebiet, in dem Proteine(Komplexe) untersucht werden, die

Modifikationen strukturell oder enzymatisch interpretieren (Taverna et al., 2007; Bannister/Kouzarides, 2004). Insgesamt sind die chromatin-assoziierten Prozesse die zur Zeit wohl am meisten beforschten Felder der Epigenetik. Es gilt als gesichert, dass Veränderungen von Histonmodifikationen (z. B. durch enzymatische Fehlsteuerung) im Zusammenspiel mit DNA-Methylierungsveränderungen einen wesentlichen Beitrag zur Krebsentstehung leisten. Auch im Bereich der Stammzellentstehung und der Beibehaltung von Stammzellaktivitäten wird zunehmend deutlich, dass stammzellartige charakteristische Histonmodifikationsmuster zu beobachten sind (Bernstein et al., 2006; Mikkelsen et al., 2007). Differenzierung und Dedifferenzierung von Stammzellen gehen einher mit genomweiten und genspezifischen Veränderungen solcher Histonmodifikationsmuster und lassen sich epigenetisch beeinflussen (Mikkelsen et al., 2008). Zudem wird deutlich, dass einige Modifikationen für den Erhalt der Stammzellaktivität essenziell sind und im engen Wechselspiel mit einer genetischen Stammzellkontrolle stehen (Chi/Bernstein, 2009). Andere Markierungen dagegen scheinen erst im Verlauf der Differenzierung (hier vor allem die heterochromatischen Markierungen im Zusammenspiel mit DNA-Methylierung) von größerer Bedeutung zu sein.

In Stammzellen und differenzierten Zellen findet man Histonmodifikationen in unterschiedlicher Kombinatorik und Dichte entlang der Chromosomen. Mit Hilfe von spezifischen gegen diese Modifikationen gerichteten Antikörpern hat man hochauflösende Karten entlang eukaryotischer Chromosomen in verschiedenen Zelltypen erstellt (epigenomische Karten), die verdeutlichen, dass regulatorische, kodierende, sowie intra- und intergenische Abschnitte unterschiedliche Histonmodifikations-Kodierungen aufweisen. Unterschiedliche Zelltypen weisen zelltypcharakteristische Muster solcher Modifikationen auf (Mikkelsen et al., 2007). Dies deutet auf eine mitotische Vererbbarkeit einiger dieser Histonmodifikationen hin. Die Mechanismen dieser Vererbbarkeit sind allerdings noch sehr unklar.

Histonmodifikationen kommen in nahezu allen eukaryotischen Organismen vor. Allerdings scheint es im Verlauf der Evolution zu einer Ausbildung komplexerer Systeme gekommen zu sein. Einiges deutet darauf hin, dass der Histon-Code nicht eine ubiquitäre Chromatinsprache darstellt, sondern in verschiedenen Organismen unterschiedliche Dialekte besitzt. Auch die molekularen und funktionalen Interaktionen zwischen den beiden Typen epigenetischer Kontrolle, den Histon- und DNA-Modifikationen sind zum Teil unterschiedlich. Die enzymatischen Maschinerien, die Histonmodifikationen setzen, löschen, erkennen und interpretieren sind komplex und

Angriffspunkt unterschiedlicher regulatorischer Effekte. Histonmodifikationen spielen eine Rolle bei der Strukturierung der Chromosomen in den verschiedenen Phasen der Zelle (von Interphase bis Metaphase). Sie können aber auch stabil über Zellteilungen hinweg vererbt werden.

Folgende Aspekte der epigenetischen Forschung an Histonmodifikationen sind in naher Zukunft relevant:

- i) Es wird notwendig sein, hochsensitive Methoden zur Analyse komplexer Histonmodifikationsmuster in kleinsten Zellmengen zu erarbeiten – bislang sind umfassende Histonmodifikationskarten entlang von Chromosomen nur aus Zellkultur-Zellen zu erstellen.
- ii) Da Histonmodifikationen im Chromosom nur durch Antikörper-Bindung (Immunopräzipitation) zu identifizieren sind, ist die Generierung qualitativ hochwertiger und spezifischer Antikörper essenziell. Die Entwicklung neuer und stabiler Test- und Qualitätsverfahren für Antikörper oder Aptamere ist von großer Bedeutung, um hier zu standardisierten experimentellen Bedingungen zu gelangen.
- iii) Die Entwicklung neuer Inhibitoren von Histon-modifizierenden Enzymen wird einen wesentlichen Beitrag zu epigenetischen Therapien im Bereich Krebs aber auch bei immunologischen und neuronalen Defekten leisten.
- iv) Für die Generierung und Verwendung von Stammzellen wird es essenziell sein, die Biologie der epigenetischen Histonveränderungen in diesen zu verstehen. Hier geht es um Fragen der epigenetischen Kontrolle von Pluri- und Totipotenz, dem Wechselspiel zwischen epigenetischer und genetischer Kontrolle, der Frage welche Veränderungen im Verlauf von Differenzierung und Dedifferenzierung induziert werden und der Nutzung epigenetischer Modifier (Wirkstoffe) zur Gewinnung von Stammzellen.
- v) Ein sehr wichtiges Gebiet mit einer Reihe neuer Erkenntnisse ist die epigenetische Kontrolle der Reprogrammierung und Programmierung von Keimzellen, der Verlauf der Keimzellbildung sowie die Kontrolle meiotischer Prozesse.

6.4.6.3 Epigenetik und kleine RNAs

Die vergangenen Jahre haben verdeutlicht, dass vor allem kleine RNAs eine bedeutende Rolle in der Etablierung beziehungsweise Interpretation epigenetischer Markierungen spielen und

dass RNA-Interferenzmechanismen und epigenetische Kontrolle oft eng miteinander verwoben sind. Die molekularen Aspekte der RNA-Biologie sind bereits in Kapitel 3 ausführlicher behandelt worden.

Es ist seit längerem bekannt, dass es in vielen Modellorganismen (Hefe, *Drosophila*, *C. elegans*, Maus, Arabidopsis) ein enges Wechselspiel zwischen strukturellen und katalytischen RNAs und epigenetischen Modifikationen gibt. Die Bedeutung kleiner RNAs im Zusammenhang mit Expressionkontrolle und Chromatinstruktur sind ursprünglich vor allem in Pflanzen untersucht worden. Bahnbrechende Konzepte zur Entstehung kleiner RNAs und deren Wirkweise stammen aus der Pflanzen-Epigenetik (Baulcombe, 2004).

Die epigenetischen Modifikationen kontrollieren einerseits die Expression von Transkripten, die zur Entstehung von kleinen RNAs selbst führen (Transkriptionelles Silencing), andererseits sind die kleinen RNAs „Ankerpunkte“ für meist heterochromatische Modifikationen oder DNA-Methylierung an bestimmten Zielregionen wie den Zentromeren, Telomeren, transposablen Elementen, sowie „tandem repeats“ in regulatorischen Elementen. Für das Targeting von epigenetischen Komplexen scheinen kleine (si, casi, pi) RNAs eine große Rolle zu spielen. Im Menschen beobachtet man ein enges Wechselspiel zwischen den kleinen dsRNAs und der Genregulation in der epigenetisch (durch DNA-Methylierung und Histonmodifikation) gesteuerten Promoter-Kontrolle der ribosomalen Gencluster sowie der Markierung von Imprinting-Regionen. Größere nicht kodierende RNAs, wie XIST oder ROX, spielen eine essenzielle strukturelle Rolle in der Ausbildung von Dosiskompensationskomplexen im Menschen beziehungsweise *Drosophila* (Clerc/Avner, 2006). Die piRNAs sind von großer Bedeutung für die epigenetische Steuerung der Keimzellentwicklung. In Krebszellen wurde beim Menschen wiederholt eine fehlerhafte epigenetische Reaktivierung von miRNA-Wirtstranskripten beobachtet. Es wird vermutet, dass diese fehlerhafte miRNA-Expression zur Fehlsteuerung von miRNA-Ziel-Genen in Krebszellen beiträgt. In Pflanzen sind die direkten Zusammenhänge zwischen kleinen RNAs und epigenetischer Genregulationen bislang am klarsten gezeigt und dokumentiert.

Die Bedeutung kleiner RNAs für die Steuerung epigenetischer Prozesse im Menschen kann zurzeit noch nicht vollständig abgeschätzt werden. Ausgehend von Effekten, die man in verschiedensten Modellorganismen beobachtet, ist allerdings anzunehmen, dass es auch beim

Menschen eine enge Beziehung zwischen kleinen strukturell und enzymatisch wirkenden RNAs und epigenetischer Steuerung der Genomfunktionen gibt. Es wird daher von ganz fundamentalem Interesse sein, die Forschung gerade in diesen sich aufeinander zu bewegenden Bereichen zu vernetzen und intensiv zu fördern.

6.5. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

Genomforschung und Systembiologie

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

Genomsequenzierung

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

RNA-Technologien

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

Epigenetik

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

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

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

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

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

potenzial des Landes angemessene deutsche Beteiligung zu gewährleisten (siehe im Weiteren Kapitel 3 in diesem Buch zur genetischen Diagnostik).

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

Inhaltsübersicht

| | | |
|---------|--|-----|
| 7.1 | Definitoriale und methodische Klärungen | 386 |
| 7.1.1 | Zum Selbstverständnis Angewandter Ethik | 388 |
| 7.1.2 | Intention und Ziel der Ausführungen | 389 |
| 7.2 | Ethische Kategorien im Diskurs um die Gentechnologie | 390 |
| 7.3 | Der Kategorienapparat im Einzelnen | 392 |
| 7.3.1 | Deontologische versus teleologische Argumentationsformen | 392 |
| 7.3.1.1 | Rechtfertigung dieser Unterscheidung für die Fragestellung | 393 |
| 7.3.1.2 | Beispiele für diese Divergenz im Diskurs über Gentechnologie | 395 |
| 7.3.1.3 | Die Argumentationsfigur der schiefen Ebene | 397 |
| 7.3.2 | Menschenwürde und Würde der Kreatur | 399 |
| 7.3.2.1 | Würde und Menschenwürde | 399 |
| 7.3.2.2 | „Würde der Kreatur“ und „Würde des Tieres“ | 405 |
| 7.3.3 | Biokonservative versus biolibere Argumentationsformen | 407 |
| 7.3.4 | Argumentationsformen mit „natürlich“ versus „künstlich“ | 411 |
| 7.3.4.1 | Zum Begriff der „Natur“ in der Bioethik | 411 |
| 7.3.4.2 | Gentechnologie und die Natur des Menschen | 415 |

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

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

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

* Unter Verwendung des Gutachtens und Beiträgen von Peter Kunzmann und Nikolaus Knoepffler; siehe Anhang, Beiträge und Gutachten.

Aspekte der Regulierung prädiktiver genetischer Tests (Heinrichs, 2007), die ethischen Dimensionen der Stammzellforschung unter den Gesichtspunkten Menschenwürde und Forschungsfreiheit (Wobus et al., 2006) oder ethische Fragen zum Keimbahnengineering im Kontext der Gentherapie (Hucho et al., 2008:121ff.) diskutiert. Kontroversen wurden dabei entweder in Gegenüberstellung von Positionen (Müller-Röber, 2007:101ff.), durch Rekonstruktion historischer Entwicklungslinien und systematischer Argumentationszusammenhänge (Wobus et al., 2006:141ff.) oder als Wiedergabe der Sichtweise von externen Sachverständigen (Schmidtko et al., 2007:165ff.) dargelegt.

Im Folgenden wird ein anderer Weg gewählt: Der ursprünglich idealen Zielvorgabe des Gentechnologieberichts, ein „Observatorium“ für die Entwicklungen in der Gentechnologie insgesamt darzustellen (Hucho/Köchy, 2003:VII) und insofern quasi von einer höheren Warte aus den „großen Linien“ in diesem komplexen Problemfeld nachzuforschen, soll hier auch für die Querschnittsdimension Ethik angemessen nachgekommen werden. Die zentrale Frage ist dann, welche grundsätzlichen Betrachtungsweisen und Standpunkte die mannigfachen ethischen Diskurse um die vielfältigen mit der Gentechnologie verbundenen Handlungsoptionen strukturieren. Das heißt, es geht darum, die Typen und Figuren des Argumentierens zu erfassen, die die zahlreichen ethischen Einzelfragen bestimmen. Wenn im Folgenden von einem „philosophisch-ethischen Kategorien-System“ die Rede ist, dann ist damit der Versuch gemeint, anhand einiger weniger Polarisierungen eine Ordnung in die Fülle sich gegenüberstehender Positionen, Argumente und Argumentationskomplexe der ethischen Debatten um die Gentechnologie zu bringen. Analog zu den bisherigen Indikatorensets – und doch in deutlicher Unterscheidung zu diesen primär quantitativen Kenngrößen – wird wieder aus einer umfassenderen Perspektive und erneut in neutraler, das heißt sich zunächst nicht für eine der in Konkurrenz stehenden Auffassungen entscheidender, Ausrichtung der Versuch unternommen, die Argumente der moralischen Bewertung der Gentechnologie und deren Zusammenhang zu erschließen. Dabei werden erneut – wie bei den Indikatoren – weder alle Details darzustellen sein, noch werden die einzelnen Argumentationslinien schlicht kompiliert. Auch wird mit der abstrahierenden Herangehensweise sowohl ein möglicher Gewinn an Veranschaulichung, Vereinfachung und Überzeugungskraft als auch ein möglicher Verlust (durch Reduktion und Ausblendung einzelner Aspekte) einhergehen (Hucho et al., 2005:18). Im Folgenden wird dennoch der Versuch unternommen, mittels eines Rasters sich gegenüberstehender Kategorien, die Schlüsselbegriffe und Gesichtspunkte der konkurrierenden

Bewertungen und Beurteilungen von gentechnischen Handlungsoptionen hervortreten lassen. Zur Kennzeichnung dieser Argumentationstypen werden vier Oppositionspaare gebildet: deontologische versus teleologische Argumentationsform, Menschenwürde versus Tierwürde, biokonservativ versus bioliberal, natürlich versus künstlich. Bereits diese je unterschiedliche Bezeichnung zeigt, dass sich die Oppositionspaare nach logischem oder kategorialem Status als ganz unterschiedlich erweisen. Deren Gemeinsames ist es jedoch, dass sie in Anwendung auf gentechnologische Problemfelder zu je kontradiktorischen ethischen Stellungnahmen führen. Insofern prägen sie einander entgegengesetzte Antworten auf die Frage, ob bestimmte gentechnologische Entwicklungen unter ethischen Gesichtspunkten erlaubt oder verboten sein sollen.

7.1 Definitiorische und methodische Klärungen

Moralische Wertungen, verstanden als Wertungen über gutes und richtiges Handeln und dessen Gegenteil, begleiten den Lebensvollzug mündiger Menschen in allen Lebensbelangen. Die zugrunde liegenden moralischen Einstellungen werden zunächst durch Erziehung, Vorbild und Konventionen erworben beziehungsweise weitergegeben. Diese zumeist unreflektierten Wertungen, seien sie in Werturteilen ausgesprochen oder im praktischen Lebensvollzug realisiert, darf man als *Moral* bezeichnen. *Ethik* dagegen könnte man definieren als die Reflexion auf die Prinzipien guten und richtigen Handelns. Sie unterscheidet sich von der *Moral* dadurch, dass sie sich die Kriterien bewusst macht, nach denen Handlungen beurteilt werden und dass sie diese Kriterien auf Prinzipien zurückführt, die ihrerseits Geltung beanspruchen können. Damit kommt der *Ethik* in ihrem Verhältnis zu *Moral* eine doppelte Rolle zu: Einerseits reflektiert und deutet sie die meist im Lebensvollzug versteckten Wertungsmuster; andererseits systematisiert und bewertet sie diese Wertungsmuster auf ihre Konsistenz und Plausibilität hin, sowie hinsichtlich ihres Anspruchs auf Geltung.

Mit Blick auf moderne Gesellschaftsformen verkompliziert sich dieses Geschäft aus zweierlei Gründen: In pluralistischen Gesellschaften (van den Daele, 2000) gibt es höchst unterschiedliche moralische Grundüberzeugungen. Die Bürgerinnen und Bürger teilen nicht mehr eine gemeinsame Weltanschauung; die Wertungshorizonte, vor denen moralische Urteile gebildet werden, werden vielfältiger und schwerer überschaubar. Diese Wertungen (van den Daele,

2005a) komplizieren sich durch den pluralen Aufbau moderner Gesellschaften, durch ihre sozio-kulturelle Mannigfaltigkeit und die offenen Diskurswelten, die in westlichen Zivilgesellschaften möglich sind. Gleichzeitig werden in modernen Industriegesellschaften die zu beurteilenden Handlungsoptionen komplexer, weil wissenschaftliche Befunde, technische Innovationen, wirtschaftliche Zusammenhänge, politische Interessen sowie rechtliche Steuerungsmechanismen für das wertende Individuum, wenn überhaupt, dann nur unter großem Einsatz zu überblicken sind.

In einem Feld wie der Gentechnologie verbinden sich diese Faktoren zu einer schwer zu überblickenden Diskurs-Landschaft. Es scheint auch daher praktisch unmöglich, in den brennenden Fragen der Gegenwart, wie sie durch neue Entwicklungen der Biotechnologie aufgeworfen werden, zu gemeinsamen Lösungen zu kommen (Busch et al., 2002). Denn Bioethik ist deswegen ein so schwieriges Unterfangen, „weil sich hier der Dissens über die Grundlagen moralischer Beurteilungen ebenso niederschlägt wie die Komplexität von Gesichtspunkten, die mit der Entwicklung neuer Technologien zusammenhängt“ (Düwell, 2003:87).¹

Die „Gentechnologie“ in all ihren Facetten und ihre unmittelbar angrenzenden wissenschaftlich-technischen Nachbargebiete bieten für den genannten Perspektivenpluralismus das bestechendste Beispiel: Als ein sich entwickelnder Bereich der Wirklichkeit, der moralischen Bewertungen unterliegt, ist sie gekennzeichnet durch raschen Erkenntnisfortschritt, hohe Ansprüche an die Segnungen ihrer möglichen Anwendungen und die Komplexität sowohl des technisch-wissenschaftlichen Sachstandes als auch der Wertungshorizonte, vor dem diese interpretiert werden. Kein anderes technisches Feld ist deshalb so vollständig von den

1 Ein Beispiel: In einer Analyse von ca. 1.500 Leserbriefen, die bis heute nichts an Aktualität verloren hat, hat Manuel Eisner (Eisner, 1998) an der ETH Zürich 1997 dies an der Gentechnik aufgezeigt. Eisner veranschaulicht, in welcher Weise spezifische Grundhaltungen sich auch auf die individuelle Bewertung von Einzelfragen zur Gentechnik auswirken: Befürworter und Gegner nehmen für sich in Anspruch, die einzig wahre moralische Konzeption für die Gentechnik zu vertreten und unterstellen der jeweils anderen Position eine spezifische Anti-Moral. Dabei bringen sie in bezeichnender Weise unterschiedliche Themen zur Sprache. Während die Befürworter der Entwicklung und Anwendung der Gentechnik vor allem Gesundheit, Vernunft und Wohlstand berücksichtigen, beziehen die Gegner der Gentechnik vor allem die Themen Natur, Macht und Gefährdung in ihre Argumentation ein. Eisner kann veranschaulichen, dass der gesellschaftliche Streit um die Gentechnik eben dadurch an Schärfe gewinnt, dass der jeweils anderen Fraktion eine Anti-Moral unterstellt wird: Sie seien gegen die Therapie von Krankheiten und Mangelerscheinungen, gegen wirtschaftlichen Wohlstand, gegen Aufklärung und Fortschritt. Oder von der anderen Seite: Die Befürworter strebten die schrankenlose Verfügung über die Natur an, seien von Profitdenken geleitet und würden potenzielle Risiken der Technologie einfach negieren. Eisners Gegenüberstellung verdeutlicht: Man spricht zwar zum selben Thema, aber monologisch. Die jeweils andere Position wird verzerrt oder kommt überhaupt nicht in den Blick. Ein Kompromiss, der für die unterschiedlichen Überzeugungen Platz ließe, scheint nicht in Sicht.

„Komplikationen“ moralischer Wertungen durchzogen wie die Gentechnologie: Hier interferieren konträre moralische Intuitionen, aber auch plurale ethische Konzepte (Düwell, 2008), unvereinbare Naturbilder, die verschiedenen Ebenen des Laien-Experten-Diskurses (Bauer, 2001; Wenzel, 2008), die ungleichen Wahrnehmungen technischen Fortschritts und die widerstrebenden Interessen aus Sicht der Beteiligten.

7.1.1 Zum Selbstverständnis Angewandter Ethik

Inhaltlich zuständig für die Klärung der ethischen Belange auf einem konkreten Feld wie der Gentechnologie ist die junge Disziplin der „Angewandten Ethik“. Ihr Gegenstand ist der unmittelbare Bezug auf den Sachstand in einer besonderen Lebenswirklichkeit, der im Lichte normativer Ansprüche gedeutet wird. Die jeweils leitenden Prinzipien müssen ihre Sinnhaftigkeit im Abgleich mit den Sachverhalten in diesem jeweiligen Bereich erweisen können. Gentechnologie als Thema wird zunächst der Bioethik zugeordnet, wobei sich im deutschsprachigen Raum ein im Vergleich zum angelsächsischen Verständnis weiterer Begriff von Bioethik durchzusetzen scheint: „Häufig wird der Begriff ‚Bioethik‘ inzwischen als Oberbegriff für die Medizin-, Tier- und Umweltethik verwendet. Unter ‚Bioethik‘ werden dann alle ethischen Fragen subsumiert, die mit ‚dem Lebendigen‘ zu tun haben. [...] Es lässt sich allerdings nicht übersehen, dass der Begriff dadurch unscharf wird und die Einordnung innerhalb der Bereiche der Angewandten Ethik nicht recht klar ist. Bioethik im Sinne von Ethik im Umgang mit dem Lebendigen trifft etwa nur einen Teil der Medizinethik. So hat beispielsweise die Frage nach dem Arzt-Patienten-Verhältnis oder der Prioritätensetzung im Gesundheitssystem mit dem ‚Lebendigen‘ kaum mehr zu tun als Fragen der Friedenssicherung in der Politischen Ethik“ (Düwell/Steigleder, 2003:24).

Als Teildisziplin Angewandter Ethik ergibt sich für die Bioethik (Pothast, 2008) ein dreifacher Anspruch (Köchy, 2008):

- 1) die Erörterung *biowissenschaftlicher Handlungsweisen* und Handlungszusammenhänge,
- 2) die Einbeziehung *bioethischer Fragestellungen* und
- 3) die Dimension von deren Anwendung: eine *Konkretisierungsforderung*, die nicht nur die Ebene allgemeiner Normen und Richtlinien kennt, sondern sie in Richtung auf die besondere Handlungsorientierung vor Ort oder im Konfliktfall bestimmt.

Alle drei Ansprüche bergen für sich und im Ensemble Schwierigkeiten, die im philosophischen Diskurs zu Tage treten: So stellt sich beispielsweise die Frage, in welcher Weise naturwissenschaftliche Daten und Fakten mit normativen Ansprüchen verbunden sein können.

Im Falle der Beurteilung der Gentechnologie ist das Paradigma der so genannten Bereichsethik allerdings nicht unmittelbar anzuwenden, denn Gentechnologie steht im Schnittpunkt sehr verschiedener Fragestellungen, die quer zu dem stehen, was man üblicherweise als Aufgabenfeld von „Bereichsethiken“ bezeichnet. Gentechnologie berührt unter anderem auch zentrale Fragen der

- ▶ Natur- oder Ökoethik – zum Beispiel die Bewertung der ökologischen Auswirkungen grüner Gentechnik oder der Gentechnik an Tieren
- ▶ Wissenschaftsethik – zum Beispiel die Legitimität der Forschung an Embryonen oder an Stammzellen und deren rechtliche und politische Regelung
- ▶ Technikethik – zum Beispiel Fragen der Risikobewertung, vor allem bei der grünen Gentechnik
- ▶ Sozialethik – zum Beispiel hinsichtlich der sozialen Folgen der Gentechnik sowie dem Umgang mit Behinderung und Behinderten in einer Gesellschaft; prädiktive Medizin und Versicherungen
- ▶ Wirtschaftsethik – zum Beispiel die Frage nach den „Patenten auf Leben“ und den Konsequenzen potenzieller wirtschaftlicher Konzentrationsprozesse

Diese kleine Auswahl zeigt, dass die ethischen Fragen, die die Gentechnologie aufwirft, über den Horizont der Bioethik im engeren Sinne hinausgehen.

7.1.2 Intention und Ziel der Ausführungen

In diesem Kapitel werden Typen und Figuren des Argumentierens vorgestellt, die mit der ethischen Beurteilung von Gentechnologie verbunden sind. Dabei geht es in erster Linie um einen ordnenden Zugriff und nicht darum, in den zahlreichen Einzelfragen ethische Richtlinien zu geben oder für einzelne Argumente oder Argumentationskomplexe Partei zu ergreifen (siehe oben). Dafür werden Kriterien, sozusagen ethische „Indikatoren“ angegeben, mit denen sich das unübersichtliche Durcheinander wertender Stellungnahmen zur Gentechnologie durchschauen lässt. Das leitende

Ziel ist dabei eine Darstellung der Argumente in der moralischen Bewertung der Gentechnologie und deren Zusammenhang, wie er sich nur aus einer umfassenderen Sicht erschließen lässt.

Gefragt sind hierfür erstens Gesichtspunkte, eben Kategorien, unter denen sich die ethischen Argumente bewerten lassen, die von *übergreifender* Bedeutung für die gesamte Bandbreite gentechnologischer Themen sind, also jene, die in den verschiedenen Teildiskursen über Gentechnologie immer wiederkehren. Es geht dabei nicht um eine Zusammenschau und abschließende Beurteilung der zum Teil hoch differenzierten Einzelaspekte zu Teilgebieten der Gentechnologie und den vielfältigen Aspekten, die bei ihrer differenzierten ethischen Bewertung in Anschlag gebracht werden müssen. Diesen Fragen in allen Verästelungen zu folgen, wäre ein uferloses Unterfangen. Deshalb ist ein erstes Kriterium der Auswahl für die gesuchten Gesichtspunkte, nur solche Motive zu behandeln, die *quer* zu den Teilgebieten der Gentechnologie stehen und, *mutatis mutandis*, in ihnen allen wiederkehren.

Die Aufgabe besteht zweitens im Aufzeigen derjenigen Kategorien im Diskurs, die immer wieder, und zwar an verschiedenen Stellen auftauchen; das heißt es wird zu fragen sein, unter welche Kategorien sich die Argumente bringen und ordnen lassen, mit denen um die ethische Beurteilung der Gentechnologie gerungen wird. Ethik geht dann nicht in der Rolle des Referierenden auf, der die in der Arena konkurrierenden Wertungen und Urteile lediglich wiedergibt, sondern sie muss stets auch die übergeordneten Gesichtspunkte und Schlüsselbegriffe herausstellen, denen sich die Einzelwertungen und Urteile zuordnen lassen.

7.2 Ethische Kategorien im Diskurs um die Gentechnologie

Solche „Argumentationstypen“ hat Bayertz (1991) etwa in einer „medizinethisch-pragmatischen“, einer „gesellschaftspolitischen“ und einer „kategorischen“ Differenzierung gesehen. Allerdings verzahnen sich diese Typen der Argumentation in ihrer Funktion auch mit anderen Perspektiven als mit dezidiert ethischen. Deshalb wählen wir hier für die Argumente innerhalb der *Ethik* ein Verfahren, möglichst viele Gesichtspunkte unter möglichst trennscharfe und möglichst wenige Kategorien zu bündeln. Die immer wiederkehrenden, konfligierenden Argumente können dann vier übergeordneten Oppositionspaaren zugeordnet werden, die jeweils eine bestimmte Dimension der ethischen oder moralischen Urteile über Gentechnologie ausmachen.

1) deontologisch versus teleologisch

Die Wahl zwischen deontologischen und teleologischen Argumentationsformen beantwortet die Frage, ob bei der Beurteilung einer Handlung das leitende Kriterium in den Folgen der Handlung liegt (teleologisch) oder ob sie durch die innere Qualität der Handlung selbst bestimmt wird (deontologisch). Gerade in den ethischen Bewertungen der Gentechnologie liegt hierin ein wichtiges Ordnungsmuster der verschiedenen Argumentationstypen, weil diese, oft nicht reflektiert, verschieden gebraucht oder einander entgegengesetzt werden und doch wegen der gänzlich anderen Funktion nicht aufeinander rückführbar sind.

2) Menschenwürde versus Würde der Kreatur

Bezieht die bioethische Beurteilung alle ethische Qualität aus der Zuordnung zum Menschen oder räumt sie nicht-menschlichem Leben eine sittliche Relevanz „aus eigenem Recht“ (Jonas, 1979:29) ein? Seit die Schweiz sich 1992 den Schutz der „Würde der Kreatur“ per Bundesverfassung zur Aufgabe gemacht hat, findet diese Diskussion einen griffigen terminologischen Anhalt, der durch gesellschaftlichen Streit um die Gentechnologie ausgelöst wurde und diesen immer noch mitbestimmt; dies natürlich in erster Linie, wenn es um gentechnische Eingriffe an Tieren und Pflanzen geht.

3) biokonservativ versus bioliberal

Geht es in der Gentechnologie (und der Medizin) um ein Ethos, das gestörte Verhältnisse wieder herstellen soll? Oder geht es in der Gentechnologie (wie in der Technik) um ein Ethos, wie der Mensch seine Naturbewältigung vorantreiben soll? Vor allem in der angelsächsischen Diskussion wird zunehmend herausgehoben, dass ethische Urteile in der Bioethik und damit auch in der Gen-Ethik vor grundverschiedenen Werthorizonten oder anhand grundverschiedener „Rahmenprinzipien“ (Irrgang, 2005:654) gefällt werden, die sich grob als das *Paradigma des Bewahrens* (biokonservativ) und das *Paradigma des Optimierens* (bioliberal) fassen lassen, nach dem der Mensch frei im vorfindlich Gegebenen gestalten darf.

4) natürlich versus künstlich

Ist, vereinfacht gefragt, die Natur oder das Natürliche von normativer Bewandtnis? Eine wesentliche Grundentscheidung schreibt allem, was „natürlich“ heißen kann, einen Vorzug

vor dem *Künstlichen* zu. Wie schwer es auch zu bestimmen ist, was denn eigentlich „natürlich“ sei und warum dagegen das Künstliche abgewertet wird, die Bevorzugung des Natürlichen hat großes rhetorisches Gewicht, auch und besonders wenn über Gentechnologie gestritten wird.

Die hier vorgestellten Kategorien subsumieren je unterschiedliche Antworten auf vier zentrale Fragen, die meist nicht explizit gestellt werden, von deren Beantwortung aber die Werthaltungen und Argumente in Detailfragen wesentlich beeinflusst werden. In diesem Sinn katalogisieren diese vier Begriffspaare nicht nur übergreifende Gesichtspunkte sondern Vorentscheidungen, die meist getroffen werden, bevor sich die Diskursteilnehmerinnen und -teilnehmer den konkreten Fragen eines moralischen Umgangs mit der Gentechnologie widmen.

Daneben beziehen sich diese Kategorien auf vier Fragen, die hinter Einzelargumentationen im bioethischen Streit um die Gentechnologie stehen und obwohl sie zunächst unabhängig voneinander sind und auf *verschiedene* Probleme Antwort geben, lassen sich gewisse Affinitäten ausmachen: Üblicherweise zeichnet ein biokonservativer Standpunkt gern das Natürliche als positive Norm aus und üblicherweise verweist ein Bioliberaler, dem an Verbesserung der Zustände gelegen ist, eher auf die positiven Folgen einer Handlung, als diese als in sich gut auszuweisen. Dass also in einer biokonservativen Denkfigur eher deontologische Argumentationen vorkommen, die dem Gedanken einer unantastbaren Würde größtmögliche Geltung einräumen und dabei das natürlich Gegebene zur idealen Norm erheben, ist nicht zufällig, aber eben auch nicht notwendig der Fall.²

7.3 Der Kategorienapparat im Einzelnen

7.3.1 Deontologische versus teleologische Argumentationsformen

Als teleologisch wird in der philosophischen Ethik die Wertung einer Handlung gemäß ihres Zieles (griech. *telos*) beziehungsweise ihrer Folgen bezeichnet, weshalb man die entsprechende Position auch als konsequentialistisch (lat. *consequentia*) bezeichnet. Allgemein zeichnet sich

² Dies soll der Ausdruck „Affinität“ bedeuten, ohne dass diese Zusammenhänge logisch rekonstruiert oder empirisch anhand konkreter Akteure und ihrer Argumentationsketten aufgewiesen werden sollen.

damit ein Typus ethischen Urteilens und Argumentierens aus, dem sehr drastisch ein anderer gegenüber zu stellen ist, der Handlungen hinsichtlich ihrer inneren Qualität bewertet, was üblicherweise als deontisch oder deontologisch bezeichnet wird (nach griech. deon, das Schickliche, die Pflicht). In beiden Positionen gibt es zahlreiche Unterarten: Im teleologischen Modus kann dann differenziert werden, wonach sich wiederum die Wertigkeit des erstrebten oder erreichten Zieles bemisst; am bekanntesten ist hier die Hebung des größten Glücks in der größten Zahl nach der Urformel des Utilitarismus. In der deontologischen Normbegründung können beispielsweise sehr unterschiedliche Gründe dafür genannt werden, warum eine Klasse oder ein Typ von Handlungen sich aus sich heraus verbietet.

Diese Variationen kehren auch im bioethischen Diskurs wieder. Entscheidend ist an dieser Stelle die Opposition der beiden Grundmuster: „Deontologische Argumente innerhalb der Gentechnologie-Debatte stellen also die gentechnischen Eingriffe selbst, unabhängig von empirisch zu beobachtenden Folgen und Nützlichkeitsabwägungen in den Mittelpunkt der Bewertung. Die Möglichkeiten der Gentechnologie werden unter Absehung ihrer besonderen Chancen bzw. Risiken ökonomischer, ökologischer oder gesundheitlicher Art, also nur aufgrund der moralischen Qualität der Handlung selbst, beurteilt“ (Runtenberg, 1997:189).

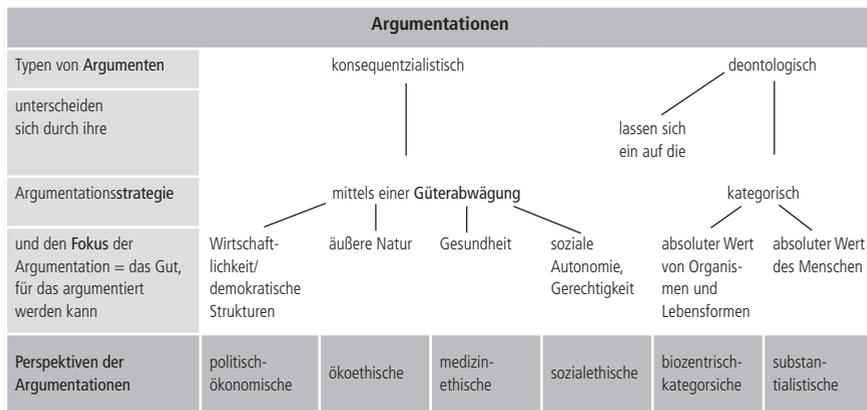
7.3.1.1 Rechtfertigung dieser Unterscheidung für die Fragestellung

Die Fundamentalunterscheidung zwischen teleologischer und deontologischer Normbegründung mitsamt ihren Konsequenzen wird im modernen philosophischen Fachdiskurs zunehmend bestritten. So können sich Nützlichkeitsabwägungen zu festen Regeln verdichten, wie dies im sogenannten Regel-Utilitarismus der Fall ist, wobei die Regeln selbst die Form fester, ethischer Ge- und Verbote annehmen. Die Übergänge von einem Typ der Normbegründung zu einem anderen sind nicht so eindeutig, wie die geläufige Trennung unterstellen mag. Außerdem vermischen sich gern die beiden Typen innerhalb einer Argumentation (Runtenberg, 1997).³ Jenseits dieser Differenzierungen bietet die Grundentscheidung für die hier zu leistende Klassifikation und Ordnung bioethischer Diskurse (mindestens) zwei wichtige Ordnungsleistungen.

³ Dies muss an dieser Stelle nicht referiert werden. Es geht nicht um Vollständigkeit in der Dimension philosophisch-ethischer Grundlegungsfragen. Für den Gebrauch in der Diskussion um die Gentechnik ist das Schema auch in einer vergrößerten Fassung hilfreich.

1) Anhand ihrer können die wiederkehrenden Argumentationsmuster katalogisiert werden. Das heißt, die übergreifenden Argumentationsmuster in der Beurteilung der Gentechnologie lassen sich gut den beiden Grundoptionen zuordnen, und zwar über die einzelnen Themenfelder hinweg. Sinnvollen Gebrauch macht davon zum Beispiel die Einteilung, die Runtenberg (2001) vorgelegt hat. Das Schema belegt, wie fruchtbar die gemachte Grundunterscheidung ist, will man die Kriterien zur ethischen Beurteilung der Gentechnologie in eine – nach Wittgenstein – „übersichtliche Darstellung“ bringen.

Abbildung 1: Differenzierungen der ethischen Argumentationen der Gentechnologie



Quelle: Mit Änderungen nach Runtenberg, 2001:122.

An diesem Schema wird vor allem der Gegensatz zwischen Ansätzen deutlich, die versuchen, verschiedene Güter aus verschiedenen Sphären zu bewerten und in ein abwägendes Verhältnis zu bringen und denjenigen, die in der Literatur gern als „kategorisch“ bezeichnet werden. Wichtig und bezeichnend für diese ist: „Die gentechnisch veränderten Organismen sind dabei selbst im Blick. Handlungsprinzipien werden hinsichtlich deren „Eigen-Art“ und „Eigenwert“ formuliert, nicht hinsichtlich deren Folgen“ (Runtenberg, 2001:128). Das gilt auch für die Integrität des Menschen, die im Fokus der „substantialistischen“ Argumentation steht.

An der Ordnungsleistung für die Argumentationen ändert auch der Umstand nichts, dass weichere, deontologische Positionen diese Schutzziele nicht absolut setzen müssen. Die Fruchtlosigkeit zahlloser Diskussionen über die verschiedenen „Gesichter“ der Gentechnologie hat, wie die vieler anderer, ihren Grund gerade darin, dass die Argumente gerade nicht zwischen diesen Rahmenhandlungen konvertiert werden können.

2) In der Inkommensurabilität deontologischer und teleologischer Begründungsfiguren liegt der Grund für unüberbrückbare Differenzen in ethischen Streitfällen, wie sie auch bei der Gentechnologie zu Tage treten. Wo Handlungen aus sich heraus beurteilt und verurteilt werden, können sie nicht mit Verweis auf ihre segensreichen Wirkungen gerechtfertigt werden. Diese Spannung durchzieht die gesamte publizistische, politische und ethische Diskussion um die Gentechnologie in allen ihren Anwendungsfeldern. Es hat keinen Sinn (Reiss/Straughan, 1996:49), den Nutzen eines Eingriffs herauszuheben, wenn die jeweils andere Seite den Eingriff an sich ablehnt. Eine Abwägung von Chancen und Risiken, von Vor- und Nachteilen erübrigt sich, wenn sie durch eine Handlung erreicht werden sollen, die sich aus sich selbst verbietet.

7.3.1.2 Beispiele für diese Divergenz im Diskurs über Gentechnologie

Ein Beispiel einer deontologischen Argumentation, die für die grüne Gentechnik kaum (mehr) im fachlichen Ethik-Diskurs aufgegriffen wird, aber im medialen Streit immer noch präsent ist, ist der Einwand, Gentransfer zwischen Arten sei etwas an sich Bedenkliches. Der Rekurs etwa auf die „Mitgeschöpflichkeit“ von Tieren und Pflanzen, der gelegentlich bemüht wird, wird dahin ausgelegt, dass ein gentechnischer Eingriff ipso facto „nur unter Verletzung moralischer Normen möglich“ (Janich/Weingarten, 2002:87) sei. Das Durchbrechen natürlicher Artschranken ist „losgelöst von der Frage des ökonomischen und evolutionären Risikos ethisch problematisch. Es betrifft die Identität der Arten“ (Altner, 1991:214).⁴ Es ist, als ob eine teleologische Logik des Abwägens (zwischen Kosten und Nutzen bzw. zwischen Chancen und Risiken) auf eine deontologische Logik des unbedingten Verbotes trafe.

4 Man beachte: Der Einwand wird ausdrücklich „losgelöst“ von Risikofragen oder ähnlichem erhoben. Gegen die Vorstellung, dass hier gegen eine elementare Ordnung verstoßen wird, kann umgekehrt der Hinweis auf die Sinnhaftigkeit und den möglichen Nutzen eben dieser Eingriffe nicht verfangen.

Im Falle der grünen Gentechnik zeigt sich ein Gegenüber der zwei grundsätzlichen Auffassungen ohne großes wechselseitiges Verständnis. Während die eine Partei innerhalb dieses Diskurses im Modus von Chancen und Risiken argumentiert, begründet die andere, warum sie gentechnische Eingriffe an Pflanzen eo ipso aus sich selbst heraus ablehnt – mit Parolen wie „Frevel gegen Gottes Schöpfungsordnung!“, „Durchbrechen der natürlichen Artschranken!“ oder „Menschliche Hybris!“. Ganz gleich, womit ein solcher Zaun gezogen wird – wer hinter ihm steht, ist unempfänglich für die Kosten-Nutzen-Kalküle der anderen Sichtweise, denn bei der Begründung geht es in einem sehr ernsten Sinne „ums Prinzip“. Umgekehrt will der anderen Partei nicht einleuchten, warum sich ihr Gegenüber nicht auf eine nüchterne Analyse von Chancen und Risiken einlässt und sich hinter „irrationalen“ Argumenten verschanzt. Aus diesem Ineinander und dem Gegeneinander von zwei grundsätzlich verschiedenen Zugangsweisen zu (bio-)ethischen Streitfragen, lässt sich ein Gutteil der kommunikativen Blockade in bioethischen Diskursen herleiten.

In vielen Feldern gentechnischer Eingriffe wiederholt sich genau diese Argumentationsfigur: Die einen befürworten die möglichen Wirkungen eines Verfahrens, wofür die anderen nicht zugänglich sind, weil sie das Verfahren selbst kategorisch als unmoralisch ablehnen. Das gilt auch für die Menschenwürde als deontologischem Konzept. Für den rechtlichen, medialen und ethischen Diskurs in Deutschland gilt, dass Menschenwürde das ausgeprägteste Schutzkonzept deontologischen Typs darstellt, für den es gerade kennzeichnend ist, nicht Gegenstand einer Abwägung werden zu dürfen. Mit Blick auf die Gentechnologie am Menschen lassen sich aus den mannigfaltigen Argumenten zum Schutz der Menschenwürde drei besonders herausstellen: das Argument der Individualität, das Argument der Integrität und das Verbot der Instrumentalisierung. Entscheidend ist in diesem Konzept, dass *keinerlei* Zugriff, der die Menschenwürde in diesem Sinne verletzt, durch das Anstreben und Erreichen eines hohen Gutes gerechtfertigt werden kann. Die Wahrung der Menschenwürde stellt damit eine Norm deontischen Typs dar und zwar die – in der deutschen Diskurslandschaft – wichtigste, „jenseits aller Kosten-Nutzen-Abwägungen begründete“ (Neumann, 2004:43).

Ein so verstandenes Prinzip der Menschenwürde verbietet auch Eingriffe, deren Nutzen eventuelle Nachteile weit überwiegt oder selbst Eingriffe, mit denen überhaupt keine erkennbaren Nachteile verbunden sind. Die heute noch kontrafaktischen Voraussetzungen der Eingangsfrage, dass die Menschheit durch risikolose Eingriffe in die menschliche Erbsubstanz

von bestimmten Krankheiten befreit werden könnte, spielt deshalb für die Argumentation mit der Menschenwürde keine Rolle; das Menschenwürde-Argument ist folgenindifferent: „Das kennzeichnet die menschliche Würde als intrinsischen Wert, die Berufung auf sie als deontologische Argumentation“ (ebd.).⁵

7.3.1.3 Die Argumentationsfigur der schiefen Ebene

Ein vor allem für den öffentlichen Diskurs wichtiger Sonderfall sind so genannte „slippery-slope“-Argumente. Auf den ersten Blick scheint diese Argumentationsfigur der „schiefen Ebene“ eine Mischform darzustellen: Eine Handlung wird unabhängig von ihren eigenen Folgen – die gut und wünschenswert sein können – abgelehnt, weil sie die Tür zu einer Reihe anderer Handlungen öffnet, von denen mindestens eine sicher nicht erwünscht ist. Wenn wir – so die Argumentation der Gegner – das reproduktive Klonen von (Säuge-)Tieren zulassen, werden wir bei dem von Menschen enden; wenn wir das „therapeutische Klonen“ zulassen, werden wir beim „reproduktiven Klonen“ enden et cetera.

Die Argumentation mit der schiefen Ebene wird üblicherweise als ungültig zurückgewiesen (Govier, 2005). Hinreichend intensive philosophische Analyse (den Hartogh, 1993; Williams, 1995; Govier, 2005) hat aufgewiesen, dass gleich mehrere Fehlschlüsse beziehungsweise mehrere Arten von logisch ungültigen Denkschritten in solchen Argumentationen stecken (können). Ein wichtiger Aspekt ist zum Beispiel, dass Notwendigkeiten in einem Verlauf unterstellt werden, die es nicht gibt.

Dennoch gehören „Dammbruch“-Argumente zum Standardrepertoire, wenn es um die Ablehnung gentechnischer Verfahren im öffentlichen (gesellschaftlichen, politischen oder publizistischen) Diskurs geht. In Deutschland hat sich eine eigene Rhetorik des Dammbruchs entwickelt, die zu Metaphern greift (Döring/Nerlich, 2004; Nerlich, 2005), die in ihrem Kern nicht für den Zweck taugen, für den sie eingesetzt werden: Beispielsweise ist vom Dammbruch die Rede, von der schiefen Ebene, von verletzten oder gebrochenen Tabus oder von einer „ethischen Wanderdüne“. Spätestens mit der Rede von Bundespräsident Rau 2001 „gewinnt

5 Freilich lässt sich das Argument auch genau anders herum denken: Da mit der Menschenwürde das Recht auf Leben und auf Selbstbestimmung verbunden sind und das Recht auf körperliche Unversehrtheit als Abwehrrecht zu denken ist, können Eingriffe ins menschliche Erbgut, die Heilungszwecken und dem Wohlergehen dienen, gerade als Erfüllung des Menschenwürdeschutzes verstanden werden.

zudem eine weitere Metapher an Popularität: die Rubikon-Metapher, die in mythologischer Wandlung auf die drohenden Gefahren auf der anderen Seite des Flusses verweist, denen einst Caesar und nun die Menschheit angesichts von Grenzüberschreitungen durch die Biotechnologie ausgesetzt sein könnten“ (Döring/Nerlich, 2004:27).⁶

Werden solche Metaphern im Kontext der Gentechnologie verwendet, bedeuten sie üblicherweise: Wenn wir Handlungen wie A(1) zulassen, werden wir auch Handlungen wie A(2), A(3), ...A(n) zulassen müssen, wobei A(n) für Handlungen steht, gegen die wir uns aus guten Gründen strikt verwahren. Unterstellt wird dabei, dass A(1), ..., A(n) allesamt Handlungen desselben Typs darstellen. Dieser Logik zufolge bedeute das „therapeutische“ Klonen notwendig den Einstieg ins „reproduktive“ Klonen oder die Nutzung von tierischen Eizellen zur Gewinnung menschlicher Stammzellen ende in der Herstellung von Mensch-Tier-Chimären. Im Fall der genetischen Präimplantationsdiagnostik (PID) hieße das Argument: „Wenn der Embryo durch ES [=embryonale Stammzellen-] Forschung oder PID angetastet werde, handle es sich um einen Verstoß gegen die Menschenwürde, diese gerate als solche in Gefahr. Da [...] hinsichtlich der Geltung [...] des Menschenwürdeprinzips ein Dammbuch drohe, seien ES-Forschung und PID [...] unter keinen Umständen tolerabel“ (Kreß, 2003:111). Die Kirchen selbst hatten formuliert: „Schon die kleinste Bewegung in der Richtung auf die Zulassung ‚verbrauchender‘ Forschung an Embryonen überschreitet eine wesentliche Grenze“ (ebd).

Solche „slippery-slope-Argumente“ sind in ihrer reinen Form von rhetorischem, nicht von argumentativem Wert. Sie dürfen aber nicht mit denjenigen Argumenten verwechselt werden, die auf mögliche unbeabsichtigte negative Fernwirkungen hinweisen. Die Sorge etwa von Menschen mit Behinderungen und deren Verbänden ist verständlich, wenn sie argumentieren, dass die Zulassung und Ausweitung von PID mittelbar eine Verschlechterung des gesellschaftlichen Klimas für Behinderte nach sich ziehen könnte. Ob dies tatsächlich der Fall sein würde, kann hier offen bleiben (van den Daele, 2005b:99f.): Ein solches Argument ist aber kein Dammbuch-Argument, denn es bezieht sich erstens auf plausible (nicht notwendige) Folgen und macht zweitens vor allem keine Aussagen über künftige Handlungen,

6 All diese Metaphern werden in Deutschland recht unterschiedslos nebeneinander gebraucht, obwohl sie auf unterschiedliche, präziser zu bestimmende Typen von Grenzüberschreitungen verweisen: So bezeichnet der Rubikon eigentlich einen „point of no return“, wohingegen ein Tabu, auf ein in sich sinnloses Gebot zielt, das erst in einer religiös-magischen Vorstellungswelt relevant wird (van den Daele, 2004).

die wir angeblich nicht mehr verhindern könnten, wenn wir heute Handlungen gleichen Typs zulassen.

7.3.2 Menschenwürde und Würde der Kreatur

7.3.2.1 Würde und Menschenwürde

Wie angedeutet, kommt der unverlierbaren und unantastbaren Menschenwürde in bioethischen Konfliktfällen eine überragende Bedeutung zu (Braun, 2004; Knoepffler, 2004). Ein entscheidender Hinweis zum Verständnis dieses Prinzips lässt sich aus der Genese der Charta und der Menschenrechtserklärung der Vereinten Nationen sowie des Grundgesetzes ablesen. Denn in allen drei Dokumenten wird die Menschenwürde in einen bewussten Gegensatz zu den Prinzipien bestimmt, mit denen die Nationalsozialisten ihre Grausamkeiten rechtfertigten. Das unmenschliche Verhalten der Nationalsozialisten gegenüber der jüdischen Bevölkerung (Ausrottung), der slawischen Bevölkerung (rücksichtslose Versklavung) und der eigenen Bevölkerung (Zerstörung individueller Selbstbestimmung) demonstrierte die verheerende Wirkung solcher Maximen. Deshalb negieren die Charta sowie die Menschenrechtserklärung der Vereinten Nationen und das bundesdeutsche Grundgesetz dezidiert diese vom Nationalsozialismus propagierten Prinzipien. Alle drei Texte setzen an ihre Stelle positiv das Prinzip der Menschenwürde. Es lässt sich vor diesem Hintergrund in folgender Weise entfalten:

1. Das Prinzip der Menschenwürde als Prinzip einer grundsätzlichen *Subjektstellung*, das heißt, der Einzelne darf nicht für das Volk oder sonstige Ziele (z. B. Glücksmaximierung der größtmöglichen Zahl) aufgeopfert werden.
2. Das Prinzip der Menschenwürde als Prinzip einer grundsätzlichen *Gleichheit* aller Menschen, wonach jeder Mensch jedem Menschen, egal welcher Rasse und Hautfarbe, welcher religiösen oder weltanschaulichen Überzeugung, egal ob Frau oder Mann, egal ob leistungsfähig oder nicht, die Anerkennung als Gleichen schuldet.

Mit dieser Würde sind die Grundrechte (auf Leben, körperliche Unversehrtheit, Selbstbestimmung usw.) verbunden. Diese Grundrechte sind nicht abhängig davon, welche Eigenschaften Menschen haben, sondern kommen den Menschen allein dadurch zu, dass sie Menschen sind. Die

Grundrechte manifestieren damit ausdrücklich, was „Subjektstatus“ und „Gleichheit“ meint und was gerade nicht: „Gleichheit“ besagt, dass alle Menschen im Blick auf die Grundrechte als Gleiche zu behandeln sind, obwohl sie in Geschlecht, Rasse, Hautfarbe, Religion, in konkreten Begabungen und Fertigkeiten ungleich sein mögen. Die Menschenwürde in diesem Sinn ist darum zu unterscheiden von einer gattungsbezogenen Würde, denn die Würde des Menschen als Gattungswesen ist eine Würde, „in jenem schwachen Sinn, in dem wir auch dem menschlichen Leichnam ‚Würde‘ zusprechen“ (Birnbacher, 2001:400). Diese *gattungsbezogene* Würde wird nicht dadurch verletzt, dass Rechte irgendeines existierenden *Individuums* missachtet werden. Genau um die Wahrung der Würde eines jeden einzelnen Individuums aber geht es bei der Bestimmung von Menschenwürde als prinzipieller Gleichheit und prinzipiellem Subjektstatus.

Gerade in bioethischen Konfliktfällen ist es nötig, zwischen dem unbedingt geltenden Prinzip der Menschenwürde (a), dem Menschenrecht auf Leben (b) und dem im Verhältnis zum Lebensrecht schwächeren Prinzip des Lebensschutzes (c) zu unterscheiden:

a) Wer einen Menschen tötet, zerstört damit dessen Subjektsein. Wenn die Anerkennung der Menschenwürde als Anerkennung grundsätzlicher Subjektstellung des Einzelnen und grundsätzlicher Gleichheit aller Menschen verstanden wird, kann die Tötung eines Menschen nur als Nicht-Anerkennung seiner Menschenwürde interpretiert werden. Es sei denn, wir befinden uns in dilemmatischen Situationen: Die Tötung wird nur dann in Kauf genommen, um Leben zu retten.

b) Das Recht auf Leben, das mit der Menschenwürde verbunden ist, hat auch in das Grundgesetz Aufnahme gefunden. Im Zusammenhang mit der Frage gentechnischer Eingriffe am Menschen spielt es insofern eine große Rolle, als einerseits die Anerkennung der Menschenwürde nicht in dem Sinn verstanden wird, würden aufgrund der Menschenwürde subjektive Rechtsansprüche im Sinne von Optimierungsgeboten verlangt; andererseits ist aber gerade umstritten, ob dieses Prinzip mit der Veränderung der menschlichen Natur mittels gentechnischer Eingriffe verbunden werden kann (siehe unten).

c) Das Prinzip der Menschenwürde ist ebenfalls mit einem Lebensschutz menschlichen Lebens verbunden, selbst wenn dieses Leben noch nicht als „Mensch“ anzusprechen ist. Wer beispiels-

weise in vitro vor einer künstlichen Befruchtung menschliche Ei- oder Samenzellen gentechnisch in einer Weise manipulieren würde, dass dadurch der später geborene Mensch schwere Schädigungen davontrüge, der würde dessen Gleichheitschancen und in schwerwiegenden Fällen dessen Subjektstellung und damit die Anerkennung seiner Würde missachten. Andererseits bedeutet diese Implikation gerade nicht, dass aufgrund dieses Prinzips keine Ei- und Samenzellen vor einer Befruchtung zerstört werden dürfen. Hier kann das Prinzip keine Anwendung finden, da es keinen zukünftigen Menschen geben wird, dessen Würde missachtet werden könnte.

Als fundamentales Prinzip konstituiert die Menschenwürde objektive Grundrechte im deutschen Recht. Sie ist aber gerade nicht ein Prinzip, aus dem sich die Lösung in Konflikt geratener subjektiver Rechte per se ableiten ließe, denn sie entscheidet diesen Konflikt nicht durch konkrete Normierung aus sich heraus. Das heißt, die Normen basieren auf dem Prinzip der Menschenwürde (indikativisch verstanden), aber sie werden aus dem Prinzip der Menschenwürde (normativ verstanden) nicht unmittelbar abgeleitet. Das Prinzip der Menschenwürde steht daher in einer permanenten Wechselwirkung mit den Entscheidungen verschiedener sozialer Akteure wie Gerichte, Interessenvertretungen oder Bürgerinnen und Bürgern: Es wird einerseits in konkreten Entscheidungen und Handlungen mitvollzogen und in diesem Sinn gelernt. Andererseits legen die konkreten Entscheidungen und Handlungen der Akteure das Prinzip ständig neu aus; sie interpretieren es und vermitteln oder gestalten auf diese Weise seine Bedeutung. Nur so entfaltet sich die in ihm enthaltene Bedeutung, die vom Prinzip allein, abstrakt genommen, so nicht aussagbar ist. Eine solche Vermittlung und Gestaltung der Bedeutung ist jedoch nicht als eine Aushöhlung des Gehalts und der absoluten Geltung des Prinzips der Menschenwürde misszuverstehen, sondern entspricht der hier vertretenen Grundüberzeugung, dass gerade das Prinzip der Menschenwürde der Sache nach eine besondere Plastizität beinhaltet.

Das Prinzip der Menschenwürde ist darum auch nicht mit anderen Grundrechten gleichzusetzen. Menschenwürde ist nicht die einfache Summe der genannten Rechte und der mit ihnen implizit gegebenen Pflichten, sondern vielmehr, wie ausgeführt, deren Grund. Das heißt, die unbedingte Menschenwürde ist keinen Bedingungen (z. B. bestimmten Einschränkungen durch Gesetze) unterworfen, weil sie als *Grund* der Menschenrechte auf einer anderen normativen Ebene verortet ist. Sie kann nicht abgesprochen werden; vielmehr kommt sie zu oder nicht. Das Prinzip der Menschenwürde ist also im Unterschied zu Prinzipien im Sinne der Menschenrechte

ein Prinzip besonderen Typs. Es ist das Prinzip „hinter“ den Prinzipien, sozusagen der Schlussstein des ethischen Prinzipiengebäudes. Darum besteht der zentrale Unterschied zu Rechtsprinzipien wie den Menschenrechten darin, dass derartige Prinzipien relativ auf dieses Prinzip hin sind, während das Menschenwürde-Prinzip unbedingt gilt und nicht mehr relativiert werden kann.

Aus verschiedenen Gründen wird für den ethischen, nicht jedoch den rechtlichen Diskurs immer wieder geltend gemacht, der Rekurs auf die „Menschenwürde“ komme der Berufung auf eine Leerformel gleich (Birnbacher, 2004; Fenner, 2007); der Begriff sei eine Großvokabel (Wetz, 2004), deren „inflationäre Verwendung“ bei „manchem Diskussionsbeteiligten Überdross“ auslöse (Werner, 2004:193). Auch werden Bedenken dahingehend erhoben, dass sich die möglichen Bestimmungen des Begriffs vervielfältigten (Fenner, 2007), aber auch, dass sich alle Positionen positiv auf die Menschenwürde beziehen, wobei sie dann jedoch zu widerstreitenden Vorgaben darüber gelangen, was in concreto ethisch geboten sei. Für unsere Fragestellung lässt sich jedoch zeigen, welche Aspekte von Menschenwürde in der Bioethik (Kunzmann, 2007a:80ff.) signifikant wiederkehren:

1) Integrität: Zur unantastbaren Menschenwürde gehört das Abwehrrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit. In ethischer Rücksicht bildet die Menschenwürde einen Zaun, der der menschlichen Person einen Schutzraum vor jedem wie auch immer motivierten oder begründeten Zugriff auf Leib und Leben schafft; es sei denn, der Einzelne hat aufgrund seines Selbstbestimmungsrechts diesem Zugriff zugestimmt oder seine Zustimmung kann mit guten Gründen angenommen werden (z. B. bei medizinischen Eingriffen zum Nutzen eines bewusstlosen Patienten). Vor diesem Hintergrund gilt: Wer beispielsweise zum Zweck einer Grundlagenforschung gentechnisch veränderte Embryonen herstellt und verbraucht, kann dieses Vorhaben nicht mehr rechtfertigen, wenn er dem menschlichen Keim von der Befruchtung an Menschenwürde zuspricht. Kein höheres Ziel kann seine Forschungshandlung rechtfertigen, da hier das mit der Menschenwürde unterstellte Lebensrecht verletzt wird.

2) Individualität: Es gehört zu einem tief verwurzelten Selbstverständnis des westlichen Menschen, seine Würde aus seiner Einmaligkeit zu verstehen. Dies mag seinen Ursprung im biblischen Menschenbild haben, demgemäß jeder Mensch eine einmalige, nicht austauschbare Stelle vor Gott in der Geschichte einnimmt.⁷ Im bioethischen Konflikt schlägt sich diese

Hochschätzung des Individuums beispielsweise in der Ablehnung des Klonens nieder. Das Schaffen eines Doppelgängers erscheint suspekt bei Tieren, auf alle Fälle entsetzlich beim Menschen, eben weil es „gegen die Würde eines Menschen ist, wenn dieser auf den Wunsch eines anderen die Kopie eines Dritten geworden ist“ (Mieth, 2008:162).⁸ Individualität als hochgeschätzter Wert gehört so selbstverständlich zu unserer Vorstellung von Menschenwürde, dass sie oft nicht eigens erwähnt wird, und doch entwickeln die entsprechenden Intuitionen große emotionale Kraft.

Die genetische Ausstattung eines Menschen ist jedoch selbst nur ein Aspekt seiner Individualität. Dies zeigt das Beispiel real existierender Klone, nämlich eineiiger Zwillinge: Wir sind als „Individuen“ im Vollsinn (Th. Heinemann, 2006:204) gar nicht zu klonen, denn als geschichtliche und soziale Wesen erhalten wir unsere Prägung aus den existenziell bedeutsamen Begegnungen und Erfahrungen, die wir durchleben und verarbeiten, wofür unsere Chromosomen bestenfalls Bedingungen und Dispositionen festlegen. Auch hier besteht darum wieder ein Streit, in welcher Weise das Prinzip der Menschenwürde in dieser Streitfrage zur Geltung kommen kann: Gegner des Klonens argumentieren wie oben beschrieben; Befürworter könnten unter der Annahme, ein solches Verfahren sei sicher und ohne negativen Folgen für den Klon umsetzbar, damit argumentieren, dass das reproduktive Klonen unfruchtbaren Paaren die Möglichkeit zu eigenem Nachwuchs geben würde.

3) Verbot der Instrumentalisierung: Nach einer ebenso starken moralischen Intuition weisen wir es zurück, wenn Menschen bei biomedizinischen Therapien oder Forschungen „verzwecklicht“ oder „instrumentalisiert“ werden (Kuhlmann, 2004; Th. Heinemann, 2006:200ff.). Das Verbot, Menschen allein als „Mittel“ zu gebrauchen, hat sich in der Ethik vor allem durch Kants berühmte Formulierung etabliert: „Handle so, dass du die Menschheit sowohl in deiner Person als in der Person eines jeden andern jederzeit zugleich als Zweck, niemals bloß als Mittel brauchst“ (Kant, KrV, AA IV:429).

7 Dies steht etwa im Unterschied zu asiatischen religiösen Überzeugungen, nach denen Individualität im Sinne von „einmalig sein“ gerade nicht besonderen Rang verbürgt.

8 Klassiker der Literatur wie Huxleys „Schöne neue Welt“ malen den Schrecken aus, den es für den westlichen Menschen bedeutet, nicht einmalig zu sein. Wer vor den „Gefahren“ der Gentechnik warnen will oder in den Medien damit „aufmacht“, zeigt das schockierende Bild vom vielfach reproduzierten Menschen.

Doch zeigt sich auch hier das Anwendungsproblem: Für nicht Wenige, die mit dem Prinzip der Menschenwürde argumentieren, repräsentiert beispielsweise der Fall Adam Nashs – einem kleinen Jungen, der mit Hilfe der Präimplantationsdiagnostik (PID) als Organspender für seine kranke Schwester selektiert wurde – eine vollständige Instrumentalisierung des Spenders und damit eine Verletzung seiner Menschenwürde. Diese vollständige Instrumentalisierung bestreiten dagegen Vertreterinnen und Vertreter einer Ethik im Ausgang von der Menschenwürde: Die Entscheidung der Eltern, für das Überleben ihrer Tochter einen passenden Organspender präimplantativ zu wählen, ist nach ihrer Überzeugung gerade die konsequente Umsetzung des Menschenwürdeprinzips im Blick auf die Tochter, ohne dass dem Jungen daraus ein Schaden resultiert. Seine „Auswahl“ zur Implantation nach erfolgter PID ist vielmehr überhaupt erst Bedingung seiner Existenz als Mensch. Zudem wird er nach erfolgter Rettung der Tochter gerade nicht wie ein gebrauchtes Stück Tuch weggeworfen, sondern eventuell deswegen sogar besonders geachtet und geliebt. Darum ist nach diesem Verständnis von Menschenwürde die Entscheidung der Eltern vielmehr moralisch zwingend. Dennoch bleibt bei vielen Menschen hinsichtlich dieser Argumentation ein moralisches „Unbehagen“ zurück, das durchgängig vom Gedanken an die mögliche „Instrumentalisierung“ des Geschwisterkindes bestimmt ist (Dooley, 2003:82).

Zur Frage des Rangs und der Bedeutung des Menschenwürde-Konzepts in verschiedenen Diskurslandschaften sei ein kurzer Hinweis darauf erlaubt, dass die überragende Funktion der Menschenwürde nicht überall anzutreffen ist: In der angelsächsischen Diskussion wird die ethische Seite der Gentechnologie zum Teil nach anderen Leitprinzipien diskutiert, allen voran den Prinzipien der Freiheit und des Nutzens. Wo „Würde“ im deutschen rechtlichen und ethischen Streit auf allen Seiten einen absoluten Schutzraum markiert, jene „Unverfügbarkeit“ der Person, ist eine Reflexion zu dignity im angelsächsischen Diskurs gelegentlich gar nicht anzutreffen. Einer interessanten These (Eberle, 2002) zufolge kommt im US-amerikanischen Verfassungsdenken der Freiheit (engl. „liberty“) jener zentrale Rang als leitendes Prinzip zu, den die Würde im Deutschen hat. So setzt die amerikanische Verfassung die Sicherung der Autonomie an oberste Stelle, wodurch im amerikanischen Rechtsdenken Begriffe wie „self-sufficiency“, „independence“ und „personal responsibility“ aufgewertet werden (Eberle, 2002). Freilich könnte gerade die Verbindung von Menschenwürde mit Selbstbestimmung einen Schlüssel bieten, um diese beiden Konzepte zusammen zu führen.

7.3.2.2 „Würde der Kreatur“ und „Würde des Tieres“

Für den Bereich der Gentechnologie außerhalb des Menschen muss auf die Rede von der „Würde des Tieres“ beziehungsweise von der „Würde der Kreatur“ verwiesen werden. Kaum ein anderer Terminus hat in der Bioethik so schnell Karriere gemacht und sich so schnell ausgebreitet. Noch 1997 konnte Breßler behaupten: „Es gibt [...] noch sehr wenige philosophische Beiträge zur ‚Würde des Tieres‘. Dies mag seinen Grund darin haben, daß, wenn von Würde die Rede ist, die ‚Menschenwürde‘ gemeint ist und dieser Begriff eben zur Abgrenzung und Auszeichnung des Menschen gegenüber dem Tier dient“ (Breßler, 1997:191). Das hat sich in den letzten Jahren quantitativ und qualitativ gewandelt.

Die „Stammform“ des Ausdrucks kommt aus der Schweiz. Dort fand das Prinzip 1992 Aufnahme in die Bundesverfassung (SBV), damals als Artikel 24novies, der sich heute als Art. 120 dort findet: 1) Der Mensch und seine Umwelt sind gegen Missbräuche der Fortpflanzungsmedizin und Gentechnologie geschützt. 2) Der Bund erlässt Vorschriften über den Umgang mit Keim- und Erbgut von Tieren, Pflanzen und anderen Organismen. Er trägt dabei der Würde der Kreatur sowie der Sicherheit von Mensch, Tier und Umwelt Rechnung und schützt die genetische Vielfalt der Tier- und Pflanzenarten.⁹

Der Genese nach (so auch in der frühen philosophischen Rezeption) wurde die „Würde der Kreatur“ (Praetorius/Saladin, 1996) stark in Anlehnung und als Modifikation der Menschenwürde gedeutet. Daraus ergaben sich jedoch einige Schwierigkeiten: Erstens wurde von rechtswissenschaftlicher Seite der Einwand erhoben, die unbedachte Rede von der „Würde der Kreatur“ führe zu einer Aufweichung des Würde-Konzepts (Löwer, 2001). Zum Denken der Rechtswissenschaft gehöre mehr Eindeutigkeit und Entschiedenheit für Begriffe wie „Unversehrtheit“ oder „Unverletzlichkeit“, als sich dies durch Argumentation mit der „Würde des Tieres“ nach Stand der Dinge erreichen ließe.¹⁰ Zweitens wurde von rechtsphilosophischer

9 www.schweizinfo.ch/images/PDF_Dateien/bundesverfassung_18_04_1999.pdf [27.01.2009]; zum Hintergrund: Die Wendung „Würde der Kreatur“ fand im Laufe der Diskussion anlässlich einer Gesetzesnovelle zur Fortpflanzungsmedizin und Gentechnologie Eingang in die SBV. Aufgrund der Übertragbarkeit von Experimenten an pflanzlichem und tierischem Material auf menschliche Gene, Zellen oder Gewebe wuchs dabei die Überzeugung, dass der menschliche Körper vor biomedizinischen Manipulationen nur wirksam zu schützen sei, wenn bereits die experimentellen Phasen an Pflanzen und Tieren entsprechend eingeschränkt würden. Diese Überlegungen bildeten den Türöffner für die „Würde der Kreatur“ in die SBV (Baranzke, 2008).

Seite geltend gemacht, dass nicht-menschliche Lebewesen keine der Kriterien mit dem Menschen teilen, die als wesentliche für die Zuschreibung von Würde angesehen werden, sei dies die Fähigkeit, Wünsche zweiter Ordnung¹¹ auszubilden (so von der Pfordten, 2007:133ff.), sei dies das Recht, nicht erniedrigt zu werden (Balzer et al. 1998; Kunzmann, 2007a).

Diese Kritik hat zu Ansätzen geführt, die Würde der Kreatur nicht an die Menschenwürde anzugleichen, sondern sie anders zu verorten, etwa so, dass eine verächtliche Einstellung zu nicht-menschlichem Leben eine Verletzung des Menschen als moralisches Subjekt bedeutet (Spaemann, 1987). Dem Mensch obliege es, den „Eigenwert“ (Balzer et al., 1998) der Lebewesen zu respektieren und Tieren gegenüber diesen Respekt vor Eigenart und Eigenwert in Handlungen und Haltungen (Kunzmann, 2007a) zu wahren.¹²

Ein wesentlicher Ertrag der Debatte, auch für die Gentechnologie, besteht aber in der Freilegung der fundamentalen bioethischen Frage: Sind nicht-menschliche Lebewesen qua eigenen Rechts zu schützen? Bei Tieren wird die moralische Intuition am heftigsten spürbar, nach der Lebewesen „um ihrer selbst willen“ zu schützen seien und nicht beliebig der Manipulation des Menschen anheim gestellt sind. Hans Jonas hat diese Frage schon sehr früh auf den Punkt gebracht: „Es ist zumindest nicht mehr sinnlos, zu fragen, ob der Zustand der außermenschlichen Natur, die Biosphäre als Ganzes und in ihren Teilen, die jetzt unserer Macht unterworfen ist, eben damit ein menschliches Treugut geworden ist und so etwas wie einen moralischen Anspruch an uns hat – nicht nur um unsretwillen, sondern auch um ihrer selbst willen und aus eigenem Recht. Wenn solches der Fall wäre, so würde es kein geringes Umdenken in den Grundlagen der Ethik erfordern. Es würde bedeuten, nicht nur das menschliche Gut, sondern auch das Gut außermenschlicher Dinge zu suchen, das heißt die Anerkennung von ‚Zwecken an sich selbst‘ über die Sphäre des Menschen hinaus auszudehnen und die Sorge dafür in den Begriff des menschlichen Guts einzubeziehen“ (Jonas, 1979:22).¹³

10 Die menschliche Würde sei prinzipiell „abwägungs- und eingriffsresistent.“ Zwar wird auch bei der Würde des Tieres gerne von „Unverfügbarkeit“ oder Ähnlichem geschrieben. Dem Vergleich zur gängigen Praxis von Tierhaltung und Tiernutzung halten diese Kategorien aber in keiner Weise stand.

11 Wünsche zweiter Ordnung bezeichnen Wünsche, die sich auf Wünsche beziehen und nicht – im Gegensatz zu Wünschen erster Ordnung – auf beobachtbare Dinge, Zustände und Abläufe zielen.

12 Daran knüpfen sich wiederum philosophische Probleme und außerdem bleibt fraglich, ob man dafür den Begriff der „Würde“ bemühen muss.

Für die Fragen der Gentechnologie an Tieren und Pflanzen sind aus der Diskussion mindestens drei Wertungsperspektiven erwachsen:

1) Gibt es einen Schutzraum individueller Lebewesen oder sind diese nur als Exemplare von Gattungen schützenswert (EKAH, 2008)? Gerade bei Pflanzen liegt diese Frage nahe, da einerseits ihr ontologischer Status als Individuen viel schwerer zu bestimmen ist als bei Tieren und zugleich die individuellen „Interessen“ von Pflanzen ungleich schwächer gedacht werden müssen, will man ihnen nicht die Fähigkeit zu Empfindung und zum Leiden zusprechen, wie das für Tiere mittlerweile anerkannt ist.

2) Gibt es einen Punkt, an dem man sinnvollerweise eine totale Instrumentalisierung (zumindest beim Tier) konstatieren kann, die als solche zumindest moralisch fragwürdig ist?

3) Gibt es so etwas wie die „Integrität“ von Organismen, in die der Mensch durch Zucht, aber eben auch durch Gentechnologie nicht eingreifen darf? Darf er federlose Hühner züchten, hornlose Rinder, blinde Legehennen? Und wenn nicht: Gibt es Maßstäbe für die Grenzziehung des Erlaubten?

7.3.3 Biokonservative versus bioliberaler Argumentationsformen

Ethische Bewertungen gentechnischer Innovation werden vor dem Hintergrund umfassenderer Welt- und Naturbilder (aus der Au, 2008) vollzogen. Muster solcher Einstellungen und ihrer Korrelation zu Ablehnung oder Zustimmung zu biotechnischen Verfahren sind in der Soziologie geläufig (z. B. Kockelkoren, 2002). So beschreibt Kockelkoren modellhafte Grundhaltungen, die zwischen den Extrempolen Anthropozentrismus und Ökozentrismus platziert sind. Diese korrespondieren mit analogen Naturbildern, und kein Typ ist per se weniger ethisch als ein anderer. Diese Systematik abgegrenzter Grundhaltungen erlaubt es, für jede Grundhaltung die korrespondierenden ethischen Argumentationen durchzuspielen, und zwar separat für jedes

13 Die Frage, ob das Nutzungsinteresse des Menschen in allen seinen Belangen alleiniger Maßstab des Umgangs mit Lebewesen sein darf, bleibt auch, wenn man auf den Begriff der Würde verzichtet. Im Jahr 2000 zum Beispiel ersetzte die französische Vorlage einer neuen Schweizer Bundesverfassung den Ausdruck durch die „*intégrité des organismes vivants*“, was wiederum zum Teil heftige Reaktionen provozierte (EKAH, 2000).

einzelne Anwendungsbeispiel der grünen Gentechnik. Das Mensch-Natur-Verhältnis wird in diesem Modell gedacht in den vier Modi „Herrscher“, „Bewahrer“, „Partner“ und „Partizipant“. Die zu Grunde liegenden Vorstellungen vom Verhältnis des Menschen gegenüber der Natur ergeben dann eine Art „verborgene Axiomatik“ des Wertens.

Die Ethik hat hier nicht die Aufgabe, der Genese dieser Einstellungen nachzugehen, sondern festzuhalten, dass bestimmte Urteile über und Vorstellungen von Gentechnologie nur sinnvoll im Rahmen größerer Annahmen zu deuten sind, die selbst selten Gegenstand der Diskussion werden.

Für alle Fragen, die mit der technischen Veränderung von „Leben“ zu tun haben, kann man eine klare Option für einen von zwei grundsätzlichen Denkhorizonten, respektive eins von zwei „Rahmenprinzipien“ herausstellen, die einander gegenüber stehen: Auf der einen Seite haben wir ein Ethos des Bewahrens, das sich auf eine (gute) Ordnung in der Natur beruft, die es zu schützen gilt; diese Seite steht für „eine gewisse Konservierung der bestehenden Natur mit möglicherweise leichten Ansätzen einer Reparatur bzw. Wiederherstellung, also eine Ethik des Bewahrens (die Würde des Tieres [sic!] und des Menschen)“ (Irrgang, 2005:654). Demgegenüber setzt das eher utilitäre Paradigma auf die „Unterstützung des Entwicklungspotenzials“ von Lebewesen, letztlich mit dem Blick auf eine Hebung des Glücks aller Beteiligten durch „Zurückdrängen und Beseitigen dessen, was im Menschenleben Schmerz, Leid, Angst hervorruft“ (ebd.).

Diese Rahmenprinzipien entsprechen dem, was in der angelsächsischen Literatur viel schärfer als „biokonservativ“ und „bioliberal“ bestimmt und kontrastiert wird.¹⁴ Es ist bezeichnend für die biokonservative Position, dass das „Natürliche“ – was immer damit in concreto bezeichnet ist – ipso facto als das Höherwertige qualifiziert ist. Das „Künstliche“ hingegen hat den Nimbus des Unnatürlichen oder Widernatürlichen.¹⁵

In einem klassischen Beitrag zum Thema heißt es: „There is something appealing, even intoxicating, about a vision of human freedom unfettered by the given. ... [T]he genetic revolution

14 Wenn auch dort meist begrenzt auf die Entscheidung für oder gegen den „Transhumanismus“.

15 Es genügt hier der Hinweis darauf, dass die positive moralische Aufladung eine hervorragende Auszeichnung des Biokonservativen darstellt, während der Bioliberale „Natur als Ressource“ (so ein Buchtitel von B. Irrgang) versteht. Entsprechend gering schätzt der Biokonservative die Notwendigkeit und die Güte zivilisatorischen Fortschritts ein. Die Leiden durch die schmerzhaften Mängel dieser Welt werden eher lebenspraktisch oder religiös kompensiert, als dass alles an deren Abschaffung gesetzt wird; siehe genauer weiter hinten.

came, so to speak, to cure disease, and stayed to tempt us with the prospect of enhancing our performance, designing our children, and perfecting our nature. That may have the story backwards. It is more plausible to view genetic engineering as the ultimate expression of our resolve to see ourselves astride the world, the masters of our nature. But that promise of mastery is flawed. It threatens to banish our appreciation of life as a gift, and to leave us with nothing to affirm or behold outside our own will“ (Sandel, 2004). Eine solche Vorstellung vom Leben als einem Geschenk, dessen Gebrauch jedoch nicht zu unserer freien Disposition steht, entspricht dem Kern biokonservativen Denkens.

Eine deutliche Bruchstelle zwischen den gezeichneten Positionen zeichnet sich in den USA in der Frage nach der Geltung des Prinzips der Menschenwürde (Kass, 2002) ab. Der Streit in Deutschland geht um die „Deutungshoheit“ über die Würde, nicht um deren unumstrittenen Rang. Hierzulande berufen sich gegensätzliche bioethische Positionen auf dieses Prinzip (Weber-Hassemer, 2006:179). Dergleichen gibt es auch in den USA. Allerdings wird dort Menschenwürde – wie von Ruth Macklin – heftig als „useless“ (Gelernter, 2008:387) für die Bioethik insgesamt bekämpft. Der Rekurs auf sie wird als Teil des biokonservativen Sprachspiels herausgestellt und mit diesem abgelehnt. In aller Schärfe heißt es zum Beispiel: „Like some successful politicians, the idea of dignity has hit upon a winning formula by combining into one package gravitas, a general feel-good quality, and a profound vagueness that enables all constituencies to declare their allegiance without thereby endorsing any particular course of action“ (Bostrom, 2008:173f.).

Vermutlich ist es Peter Singer und seiner Schule (Baranzke, 2006) zuzuschreiben, dass sich in der angelsächsischen Diskussion „sanctity of life“ als funktionales Äquivalent zur „Würde“ findet. Dieser Begriff ist so stark geprägt, dass sogar Singers Gegner auf die Formel rekurrieren, selbst wenn sie auf die „Würde“ abheben (Kass, 2002; Krantz, 2002). Dies hat bemerkenswerte Bedeutungsverschiebungen zur Folge, die gut auszuloten sind. „Sanctity“, „Heiligkeit des Lebens“ kehrt zum Beispiel – zu Recht oder zu Unrecht – den religiösen Charakter einer solchen Argumentationsfigur hervor, entbindet sie aber gleichzeitig von mühsamen Begründungsdiskursen.¹⁶ Bei dem Streit um den Biokonservatismus geht es damit auch um einen Streit hinsichtlich des Verhältnisses von Religion und Bioethik (Gelernter, 2008). Deutlich wird dabei ein aufklärerischer Impetus: Hinter

16 Der große Reader von Singers Schülerin Kuhse zu den wichtigen Fragen der Medizin- und Bioethik heißt z. B. programmatisch „Unsanctifying Human Live“ und er kommt ganz ohne „dignity“ aus (Kuhse, 2002).

„human dignity“ vermuten die Gegner die Relikte überholter religiöser Positionen, die im Gewand bioethischer Argumentation wiederkehren. Noch deutlicher wird dies durch den Terminus „sanctity of life“, mit dem Bioliberale die konservative Position kennzeichnen und gleichzeitig auf die verborgenen religiösen Untertöne aufmerksam machen.

Interessanterweise verbinden sich gerade im Blick auf den Einsatz der Gentechnologie am Menschen zu Zwecken seiner „Verbesserung“ (genetisches Enhancement) im deutschen Sprachraum Vertreter religiöser und nicht-religiöser Überzeugungen mit Rekurs auf das Prinzip der Menschenwürde und greifen vor diesem Hintergrund die so genannte liberale Eugenik an. Während religiöse Denkfiguren im angelsächsischen Diskurs um die modernen Biotechnologien heftig umstritten sind, wird in Deutschland der Einfluss religiöser Vorstellungswelten nicht notwendig negativ beurteilt.¹⁷

Ein weiteres trennendes Merkmal besteht in der Bedeutung, die die Fraktionen moralischen Intuitionen (Singer, 2005) in der Bioethik einräumen. Bioliberale pochen auf eine rein „rationale“ Behandlung – was immer das im Detail heißen mag – bioethischer Themen und misstrauen intuitiven Wertungen: „We argue that although intuitions are often a reliable guide to belief and action, there are circumstances in which they are unreliable. Intuitions – including intuitions about enhancement – are subject to various cognitive biases and framing effects, which sometimes render them unreliable“ (Clarke/Roache, 2008). Ein „deeply felt disgust“ (Häyry, 2003) könne nicht als Argument gelten und solche nicht ersetzen. „This is because intuitions about the wisdom of nature appear to play an important role in the cognitive ecology of many anti-enhancement advocates. While sophisticated bioconservatives (aware of the distinction between „is“ and „ought“) may not explicitly base their arguments on the alleged wisdom in nature, we believe that such intuitions influence their evaluation of the plausibility of various empirical assumptions and mid-level moral principles that are invoked in the enhancement discourse; just as the opinions and practical judgments of the pro-enhancement transhumanists look more plausible if one assumes that nature is generally unwise“ (Bostrom/Sandberg, 2007:8).

Biokonservative dagegen räumen intuitiven, emotionalen Wertungen große Relevanz ein. Ein Klassiker ist Kass' Diktum von „wisdom in repugnance“, der Behauptung, dass die intuitive

17 Ein Beispiel wäre Habermas' Position zur eigentümlichen Leistung der Religion (Thomalla, 2007).

Ablehnung von bestimmten Praktiken und deren Ergebnis selbst ethisch relevant sei, das heißt, in der intuitiven Abwehr stecke eine gewisse Weisheit. Am schärfsten pointiert wird dies in Kass' „yuck-factor“, dem „Igit“ angesichts vermeintlicher Missgriffe der Gentechnologie: „Was sich zu weit vom Natürlichen entfernt, gilt in ethischen Kategorien als falsch, in ästhetischer Begrifflichkeit als eklig“ (Schramme, 2002:250).

Auch wer sich nicht auf Intuitionen als moralische Instanz verlassen will, sieht sich mit einer grundsätzlichen ethischen Frage konfrontiert, die über den Streit um die Gentechnologie hinausgeht. Es ist eine Frage des Selbstverständnisses von Ethik und Moral, wie sie die emotionalen, affektiven und volitiven Momente des Menschen integrieren will. Zwar ersetzt die Berufung auf Intuitionen in der Bioethik nicht die rationale Argumentation, andererseits können intuitive Wertungen nicht völlig außer Betracht bleiben. Ein ethischer Rigorismus, der fundamentalen vorrationalen Urteilen gänzlich zuwiderläuft, ist wenig plausibel und wird sich folglich auch schwerlich durchsetzen lassen. Als eine Möglichkeit, solche Wertungen in den bioethischen Diskurs zu integrieren, ohne sich quasi auf sie verlassen zu müssen, wird häufiger das von Rawls übernommene Konzept eines „reflective equilibrium“ diskutiert, eines dynamischen Gleichgewichts zwischen moralischen Intuitionen und ethischen Prinzipien.

7.3.4 Argumentationsformen „natürlich“ versus „künstlich“

7.3.4.1 Zum Begriff der „Natur“ in der Bioethik

Wir hatten bereits im Spannungsfeld zwischen „biokonservativ“ und „bioliberal“ den Rekurs auf die Kategorien von „natürlich“ und „künstlich“ und deren wichtige Rolle feststellen können. Es hatte sich auch gezeigt, dass es im Einzelfall problematisch sein kann, nach welchen Kriterien etwas als „natürlich“ gelten soll. Die Schwierigkeit, dieses genau anzugeben, zeigt sich wiederkehrend, wenn daraus ein Kriterium für die Zulässigkeit bestimmter Verfahren oder Verfahrensziele gewonnen werden soll – übrigens weit über die Gentechnologie-Debatte hinaus: Kann oder soll man zum Beispiel Doping verbieten, weil es die Leistungsfähigkeit über ein „natürliches“ Maß hinaus erweitert? Ist der Einsatz chirurgischer Mittel für kosmetische Zwecke daran gebunden, „natürliche“ Verhältnisse herzustellen oder wiederherzustellen? Oder dürfen wir mit unserem Körper verfahren, wie wir das wollen?

Die Unterscheidung „natürlich“ versus „künstlich“ wird üblicherweise mit einer Wertung verbunden, wobei dem „Natürlichen“ in der Gegenüberstellung ein Wertvorzug eingeräumt

wird. In der Gentechnologie wurde gegen alle innovativen Verfahren „vorgebracht, sie seien ‚gegen die Natur‘“ (Schramme, 2002:250). Der Rekurs auf „Natur“ bedient sich zum einen der positiven Konnotationen und Assoziationen, mit denen der Begriff üblicherweise besetzt ist. Zum anderen geht es systematisch um die normative Bewandnis des Naturwüchsigen. Hier trifft sich die Frage nach der Natürlichkeit mit der Grundfigur biokonservativen Denkens, die das Natürliche zugleich als das Richtige und Angemessene ausgibt, das zu verändern gute Gründe braucht, wenn es überhaupt statthaft ist.

Es könnte sich lohnen – gerade für Natur-Wissenschaftlerinnen und -wissenschaftler – einen Blick auf den philosophischen Gebrauch von „Natur“ zu werfen, der die weitreichenden und wirkmächtigen Vorstellungen guter Ordnung greifbar macht: „Natur“ ist in der abendländischen Geistesgeschichte einer der schillerndsten und bedeutungsreichsten Begriffe überhaupt (Schiemann, 1996).¹⁸ Einem Bonmot Birnbachers (2006) zufolge verhalten sich „natürlich“ und seine sprachlichen Verwandten wie semantische Chamäleons: Sie passen ihre Färbung der jeweiligen Umgebung an“ (Birnbacher, 2006:6). So bezeichnet das „Natürliche“ je nach Kontext höchst Verschiedenes, was hier natürlich nur skizziert, aber nicht en detail zu entfalten ist:

- ▶ das Wesenhafte – wenn es zum Beispiel in der Redensart auftaucht wie „natürlich geht das...“ oder „natürlich will ich...“
- ▶ das Ursprüngliche – wenn es heißt, dass etwas in seiner „natürlichen“ Form vorliegt, etwa ein Wald, eine Landschaft, ein Ökosystem
- ▶ das Wilde, Vitale – wenn „natürlich“ dem Zivilisierten, aber eben auch dem durch Kultur überformten entgegengesetzt wird
- ▶ das Vorfindliche, das der Willkür Entzogene – wenn damit angezeigt wird, dass „natürlich“ die Dinge sind, die der Mensch im Kern nicht authentisch herstellen oder wiederherstellen kann¹⁹

¹⁸ Schon am griechischen Ursprung des Wortes (G. Heinemann, 2006; Karafyllis, 2006) wird eine komplizierte Vielgestalt von Bedeutungen und Bezügen sichtbar, die sich durch den Gebrauch des Wortes im Abendland zieht.

¹⁹ Die Assoziation des „Unverfügbaren“ liegt hier schon nahe, obwohl es nicht dasselbe ist (G. Heinemann, 2006:168).

Eine andere, nicht minder plausible Übersicht lässt sich von Böhme (1992) übernehmen, der „Natur“/„natürlich“ in jeweiliger Opposition zu Gegenbegriffen bestimmt, die hier kurz zu behandeln sind:

- ▶ Natur und Setzung – In einer sehr alten Fassung heißt „Natur“, was nicht durch den Menschen festgelegt wird. Diese Opposition spielt eine große Rolle im Rechtsdenken: Gibt es über die Menschensatzung hinaus eine unveränderliche Ordnung?
- ▶ Natur und Technik – Natur ist das, was nicht vom Menschen gemacht wird. „Nach einem Erklärungsvorschlag Gloys sind Naturdinge dadurch ausgezeichnet, dass sie ohne menschlichen Willen und ohne menschliches Zutun von sich aus existieren, erzeugt werden oder entstehen und sich erhalten“ (G. Heinemann, 2006:168). Diese Bestimmung geht in aller ihrer Problematik in die Beurteilung von Gentechnologie ein, denn was ist hier „geworden“ und was ist „gemacht“?
- ▶ natürlich versus gekünstelt/verderbt – Das „Natürliche“ entspricht einer Schöpfungsordnung, gegen die zu verstoßen zur Schuld des Menschen zu rechnen ist. Dies kehrt in der Gentechnologie zum Beispiel als Vorwurf des „playing god“ (Richter, 2003) wieder, des Menschen, der sich gegen die Ordnung erhebt und sich damit überhebt. Bayertz (1991) sprach hierzu von der Doppelthese hinsichtlich der Unheiligkeit des Menschen und der Heiligkeit seiner Natur: „Die Unheiligkeit des Menschen äußert sich am drastischsten in seinem Bemühen, ‚Gott spielen‘ zu wollen. Mit der Möglichkeit der Gentechnologie [...] hat der Mensch eine Verfügungsmacht über die Natur erlangt, die weit über das hinausgeht, was er zu verantworten in der Lage ist“ (Bayertz, 1991:309).
- ▶ ursprünglich versus zivilisiert – Hier muss auf Rousseau verwiesen werden, nach der die Geschichte der Menschheit ein Verfall durch die Entfremdung von der Natur ist.²⁰ Rousseau verlangt zwar keine Rückkehr zur Natur, wie Böhme (1992:14) schreibt, aber er gibt der westlichen Zivilisation „eine Sehnsucht nach der Natur als dem Einfachen, dem Unschuldigen, dem ‚Freien‘“ mit (aus der Au, 2008:22). Auch diese Opposition enthält in sich einen möglichen Wertungshintergrund für die Gentechnologie, wenn diese als Teil einer wachsenden und schädlichen Distanz vom gesunden Ursprung gedeutet wird. Ein

²⁰ Rousseau hat diese Denkfigur nicht erfunden; sie geht zumindest auf Epikur zurück.

Beispiel dafür wären im Umfeld grüner Gentechnik die romantisierenden Vorstellungen von der Landwirtschaft als eines in sich guten, weil natürlichen Unternehmens, das sich in eine „ökosystemische Ordnung einfügt“ (Gregorowius, 2008:104) im Kontrast zu einer „künstlichen“, die diese Ordnung nachhaltig stört. Zu letzterer gehöre die Gentechnik, zur ersteren die Zuchtwahl (ebd.).

- ▶ außen versus innen – Diese Opposition ergibt sich aus der Philosophie Kants und vor allem des Deutschen Idealismus und ist in unserem Zusammenhang ohne Belang.
- ▶ „Leib als die Natur, die wir sind.“ – Diese Formel als eigene Kategorie anzuführen, ist zumindest diskussionswürdig, ebenso das damit implizierte Bild vom Menschen. Im Allgemeinen trifft es sicher zu, dass Menschen ihren Körper in seinen vitalen Funktionen im Einklang mit biologischen Gesetzmäßigkeiten deuten und dagegen das geistige und seelische Innenleben abheben.

Das alles erklärt aber nicht, warum „Natur“ in ethischen Kontexten in hohem Maße positiv besetzt ist und aufgewertet wird.²¹ Der Natur wird ein hoher sittlicher Wert beigemessen, was auf eine lange Tradition zurückgeht, in ihr eine gute Ordnung sehen zu wollen. Dies entspricht der Vorstellung eines griechischen „Kosmos“: „Dem Begriff des Kosmos kommt [...] eine normative Funktion zu, denn die von ihm repräsentierte Wohlordnung als dem möglichst guten Zustand für alle Wesen schreibt Personen verpflichtend vor, wie sie in und an der Natur handeln können respektive nicht handeln dürfen, ohne den je erreichten Zustand der natürlichen Wohlordnung zu verschlechtern“ (Janich/Weingarten, 2002:93).²² Es kommt an dieser Stelle entscheidend darauf an, das herauszustellen, was Helmut Kuhn einmal die „ontologische Affirmation“ genannt hat: Das „Gutheißen“ dessen, was da ist. Dies hat eine Wurzel im

21 Im Übrigen liegt hier nicht der so genannte Naturalistische Fehlschluss vor, wie Woopen (2002:239; 2008:300) meint. Dieser Fehlschluss (Schramme, 2002:252) bezeichnet nicht den Fehler, das Natürliche als Quelle des Normativen in Anschlag zu bringen, sondern allgemein Normatives aus Faktischem abzuleiten (zu den Dimensionen des Naturalistischen Fehlschlusses, Engels, 2008). Ganz allgemein könne aus dem Sein nicht auf ein Sollen geschlossen werden.

22 Nachzuzeichnen, woher diese Einstellung zur Natur als gütige rührt, wäre ein eigenes, aufwendiges Unterfangen. Zu verweisen wäre etwa auf die stoische Vorstellung einer von vernünftigen Gesetzen durchzogenen Natur, denen zu folgen auch das Wohl des Menschen bedeute (Forschner, 1998). Eine kurze Geschichte der positiven Naturvorstellungen legt auch Siep vor, unter anderem mit dem Hinweis auf eine metaphysische Tradition, die jedem Sein Güte und Wert zuschrieb (Siep, 2004:245) und die Mannigfaltigkeit, Diversifizierung und Zweckmäßigkeit in der Natur als Zeichen göttlicher Weisheit und Güte verstand (Siep, 2004:255).

biblischen Schöpfungsdenken, das sich im Christentum mit entsprechenden Elementen (neu-) platonischen, aristotelischen und stoischen Denkens verbunden hat und das heute noch in Kreisen zu wirken scheint, die mit dieser Religiosität selbst nichts zu tun haben oder zu tun haben wollen. In der Gentechnologie-Debatte korreliert damit moralisch eine hochgradig biokonservative Grundauffassung: Nur wer die „Natur“ für grundgütig hält, hält am Bestehenden als Maßstab für das Gute fest. Die „bioliberalen“ Position nimmt das Gegebene als ambivalent beziehungsweise als indifferent, das Natürliche hat entsprechend kein normatives Gewicht.

7.3.4.2 Gentechnologie und die Natur des Menschen

Der Rekurs auf das „Natürliche“ ist eine Standardfigur in vielen Feldern der Medizinethik: Inwieweit ist die Grenze des Dopings da zu ziehen, wo die erzielten Leistungen über dem natürlichen Maß liegen, und ist es deswegen abzulehnen? Darf Schönheitschirurgie das Antlitz eines Menschen nur wiederherstellen oder darf sie es frei gestalten? Für die eine Partei liegt die moralische Grenze in der „Wiederherstellung“ eines als gut gedachten „natürlichen“ Zustands des Menschen, für die andere gerade nicht: Das Natürliche hat keine normative Bewandnis, die Unterscheidung zum Künstlichen ist nicht sinnvoll, ja sogar hinderlich und unmoralisch. Das Bild vom Menschen, wie wir ihn kennen, kann nicht der Maßstab sein dafür, wie wir ihn haben wollen.

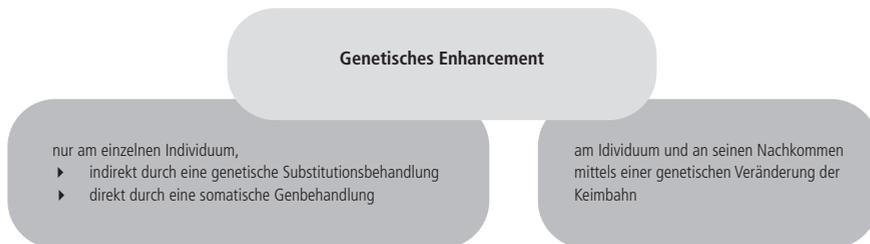
In der Gentechnologie am Menschen kehrt die „Natur“ als Maß des guten Handelns wieder, etwa in welchem Sinne das Klonen von Menschen als unmoralisch, weil widernatürlich (Th. Heinemann, 2006:206ff.) abzulehnen sei. Besondere Relevanz erhielt das Argumentieren mit „Natur“ beim Versuch, das „Natürliche“ als das Werthafte auszuzeichnen, wie es in der Diskussion um eine „liberale Eugenik“ geschieht. Besonders dieses Feld ist durchzogen durch „Vorbehalte, unter anderem durch Natürlichkeitsprinzipien, die eine Respektierung der durch die gegebene Naturordnung vorgezeichneten Grenzen einfordern, teilweise auch durch religiöse fundierte Vorstellungen darüber, dass eine biologische Grundausstattung des Menschen durch den Menschen selbst auf einen Akt frevelhafter Selbstübersteigerung hinauslaufe“ (Birnbacher, 2008:70).

In Deutschland wurde diese Debatte massiv öffentlich nach Sloterdijks „Regeln für den Menschenpark“ (1999) geführt. Dort formulierte er in seinem Appell, über den klassischen Humanismus hinauszugehen: „Ob aber die langfristige Entwicklung auch zu einer

genetischen Reform der Gattungseigenschaften führen wird – ob eine künftige Anthropotechnologie bis zu einer expliziten Merkmalsplanung vordringt; ob die Menschheit gattungsweltweit eine Umstellung vom Geburtenfatalismus zur optionalen Geburt und zur pränatalen Selektion vollziehen können – dies sind Fragen, in denen sich, wie auch immer verschwommen und nicht geheuer, der evolutionäre Horizont vor uns zu lichten beginnt“ (Sloterdijk, 1999:44f.). In Reaktion auf solche in Deutschland unerhörten Ansprüche wurde von mehreren Seiten das Kriterium der „Natur des Menschen“ vorgebracht. Dies kann auf zweierlei verweisen:

1) Man könnte im Blick auf die Gentechnologie diese Anthropotechnik als genetisches Enhancement, das heißt einer „Verbesserung“ der menschlichen „Grundausrüstung“ in folgender Weise strukturieren:

Abbildung 2: Optionen eines genetischen Enhancements



Quelle: eigene Darstellung.

Hierbei ist die indirekt durch eine genetische Substitutionsbehandlung erzielte Verbesserung am einzelnen Individuum – unter der Annahme der Risikolosigkeit – eigentlich nicht kontrovers und wird auch nicht als Anthropotechnik im eigentlichen Sinne verstanden. Denn diese indirekte Methode einer genetischen Substitutionsbehandlung unterscheidet sich qualitativ nicht wesentlich von der Möglichkeit, ein Präparat einzunehmen, das nicht mittels Gentechnologie hergestellt wurde und körperliche oder kognitive Fähigkeiten verbessert.

Ein somatischer Eingriff in das eigene Erbgut erreicht dagegen eine viel größere Eingriffstiefe. Stellt er jedoch eine Verbesserung dar, so gibt es eine zentrale Anfrage, sobald sich der Eingriff nicht

nur auf das Individuum erstreckt, sondern auch die Keimbahn genetisch verändert und somit Auswirkungen auf die Nachkommen haben kann.²³ Unter der Annahme, dass derartige Eingriffe ungefährlich seien, erörtern Biokonservative wie Habermas diesen Aspekt: „Je rücksichtsloser nun die Intervention durch die Zusammensetzung des menschlichen Genoms hindurchgreift, umso mehr gleicht sich der klinische Stil des Umgangs an den biotechnischen Stil des Eingriffs an und verwirrt die intuitive Unterscheidung zwischen Gewachsenem und Gemachtem, Subjektivem und Objektivem – bis hinein in den Selbstbezug der Person zu ihrer leiblichen Existenz. [...] Mit den humangenetischen Eingriffen schlägt Naturbeherrschung in einen Akt der Selbstbemächtigung um, der unser gattungsethisches Selbstverständnis verändert – und notwendige Bedingungen für autonome Lebensführung und ein universalistisches Verständnis von Moral berühren könnte“ (Habermas, 2002:85).

Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn durch die Änderung der Keimbahn die Kinder sozusagen von den Eltern programmiert werden: „Aber wessen Macht ist das – und über wen oder was? Offenbar die Macht Jetziger über Kommende, welche die wehrlosen Objekte vorausliegender Entscheidungen der Planer sind. Die Kehrseite heutiger Macht ist die spätere Knechtschaft Lebendiger gegenüber Toten“ (Jonas, 1985:168). Habermas selbst formuliert diesen Gedanken etwas vorsichtiger: „Die Eltern haben ohne Konsensunterstellung allein nach eigenen Präferenzen entschieden, als verfügten sie über eine Sache. Da sich aber die Sache zur Person entwickelt, nimmt der egozentrische Eingriff den Sinn einer kommunikativen Handlung an, die für den Heranwachsenden existentielle Folgen haben könnte“ (Habermas, 2002:90), nämlich seine Autonomie im Sinne von Selbstbestimmung durch die Erwartungen der Eltern einzuschränken.

2) Auf der anderen Seite erwidern Bioliberale wie Gerhardt (2004): „Ein genetisch manipulierter Mensch hingegen, der über eigene Einsicht, einen eigenen Willen und über eigene Bewegungsfreiheit verfügt, kann alles, was er an sich vorfindet, als seine Natur begreifen, auch wenn er von der Disposition durch die anderen weiß. Die Natur aber macht niemanden unfrei; sie ist im Gegenteil – gerade durch ihre strikte Gesetzmäßigkeit – die notwendige Bedingung einer jeden Freiheit. Die Freiheit aber beginnt mit jedem Menschen neu, und sie liegt in nichts anderem als darin, dass er mit dem, was er an sich selbst und eben damit in der Welt vorfindet,

23 Zum Thema „Gentherapie in Deutschland“ siehe Hucho et al. (2008).

so umgeht, wie er es selbst für richtig hält“ (Gerhardt, 2004:285). Damit wird auf eine weitere Überlegung von Habermas zurückgewiesen: „Allein die Bezugnahme auf diese Differenz zwischen Natur und Kultur, zwischen unverfügbaren Anfängen und der Plastizität geschichtlicher Praktiken erlaubt dem Handelnden die performativen Selbstzuschreibungen, ohne die er sich selbst nicht als Initiator seiner Handlungen und Ansprüche verstehen könnte“ (Habermas, 2002:103).²⁴

Habermas erlaubt ausdrücklich die klar therapeutische Ausnahme (Habermas, 2002:119), was jedoch vom Duktus seiner Überlegungen schwer zu verstehen ist, da auch hier ein Mensch gentechnisch verändert und in diesem Sinn gemacht wird (Tugendhat, 2008:147ff.).

Wenn dieses Enhancement eine wirkliche Verbesserung darstellt, dann erscheint dagegen aus bioliberaler Sicht die Kritik verfehlt, hier werde ein Mensch in seiner Autonomie eingeschränkt oder gar versklavt, wie es Jonas und wohl auch Habermas nahelegen, denn wirkliche Verbesserungen erweitern den Freiheits- und Handlungsspielraum von Menschen.

Dagegen spricht mit Blick auf das Individuum ein Übermaß der Verantwortung. Diese Anfrage an die Anthropotechnik lautet mit Winnacker et al. (2002): „Diese Anthropotechnik, diese gentechnische Verfeinerung und Herstellung des Menschen, wäre ein maßloses Unterfangen, denn wo sollten wir in unserer pluralistischen Welt die Maßstäbe gewinnen, wann ein derartiger Eingriff zulässig sein könnte und wann nicht. Wie ließe sich jedoch bei derartigen Eingriffen sicherstellen, dass sie auch von den kommenden Generationen gewollt wären“ (Winnacker et al., 2002:62f.)? Man nähme den Mitgliedern solcher Generationen jeweils „the child’s right to an open future (Takala, 2003:39) oder mit Habermas, das Recht „ungeteilte Autoren“ ihres Lebens zu sein. Habermas und andere haben diesen Aspekt noch weiter ausgebaut: Es geht ihnen dabei in einer Gattungsethik (dazu Düwell, 2003:85) um das „für unser normatives Selbstverständnis wesentliche Element der naturwüchsigen Unverfügbarkeit“ (Habermas, 2002:32).

An dieser Stelle tritt die Frage nach dem normativen Gehalt einer „Natur des Menschen“, etwa in der Verknüpfung von Würde und Natur des Menschen (Schweidler, 2008), in

²⁴ Zudem ist sehr zweifelhaft, ob sich eine klare Grenze zwischen Natur und Kultur, zwischen Gewachsenem und Gemachtem ziehen lässt, wie dies Habermas unternimmt (Köchy, 2006; Reyer, 2006). Auch lässt sich zumindest theoretisch vorstellen, dass Eingriffe in die Keimbahn reversibel sein könnten. Umgekehrt können bestimmte Sozialisationsformen irreversibel sein. Beispielsweise ist die Muttersprache für die meisten Menschen irreversibel prägend. Vor allem aber verläuft eine Kritik zu undifferenziert, die jeden gentechnischen Eingriff ablehnt.

verschiedenen Formen und Richtungen (Müller, 2008:15) wieder auf den Plan. Christlich argumentierende Autoren sind zum Beispiel zumeist daran zu erkennen, „dass sie der transhumanistischen Utopie einer ‚leidensfreien‘ Welt wenig abgewinnen können, und die Unaufhebbarkeit von Leiden, Schuld und Scheitern in der Menschennatur betonen“ (Birnbacher, 2008:74). Damit zielen sie gerade auf jenes, was eine durchgängige „Verbesserung“ des Menschen in einer liberalen Eugenik überwinden will.

Am Unternehmen selbst, nämlich die Natur des Menschen zur Norm zu machen, wird kritisiert, dass der Terminus „Natur“ selbst viele Bedeutungen hat (Birnbacher, 2008). Sollte damit aber nicht die biologische Ausstattung, sondern etwas wie der Wesenskern, das Wesen gemeint sein, erhebt sich der Einwand eines Zirkelschlusses: Was aus der Natur des Menschen an normativen Gehalten gelesen wird, hätte die jeweilige Position schon in die Beschreibung der menschlichen Natur hineingesteckt. Der Streit geht ersichtlich tiefer und berührt fundamentale Fragen, die weit über die Ethik hinaus reichen in die Metaphysik, die Ontologie und deren Verhältnis zur beziehungsweise deren Relevanz für die Ethik, aber auch um sprachphilosophische Probleme wie etwa die Deutung von Begriffen wie „der Mensch“.

Hier, wie in den anderen Feldern, zeigt sich nochmals die Problematik, einen äußerst vielgestaltigen Begriff wie den der Natur moralisch aufzuladen; zuviel hängt dann von den jeweiligen Vorannahmen ab, die wiederum auch durch die anderen Kategorien miterfasst werden, nämlich den Typus der Normbegründung, die Vorstellungen von Würde und nicht zuletzt von der Entscheidung zwischen einer „biokonservativen“ und einer „bioliberalen“ Grundoption. Wie eingangs erwähnt, zeigt sich auch am Schluss, dass die vorgestellten Dimensionen sich zwar voneinander abheben lassen, aber in den Diskursen meist auf je verschiedene Weise miteinander verschränkt auftreten.

8. Anhang

8.1 Literaturverzeichnis

1. Einleitung: Gentechnologie in Deutschland

Boysen, M./Kölsch, M. (2006): Methodischer Ansatz für eine systematische Beschreibung der Stammzellforschung. In: Wink, R. (Hrsg.): Deutsche Stammzellpolitik im Zeitalter der Transnationalisierung. Baden-Baden:87–100.

Domasch, S./Boysen, M. (2007): Problemfelder im Spannungsfeld der Gendiagnostik. In: Schmidtke, J. et al. (Hrsg.): Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung. Limburg:179–187.

Glatzer, W. (2002): Indikatoren, soziale. In: Endruweit, G./Trommsdorff, G. (Hrsg.): Wörterbuch der Soziologie. Stuttgart:225–227.

Hartmann, P. (2002): Indikator. In: Endruweit, G./Trommsdorff, G. (Hrsg.): Wörterbuch der Soziologie. Stuttgart:223–224.

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

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

Meyer, W. (2004): Indikatorenentwicklung. Eine praxisorientierte Einführung. Saarbrücken.

Müller-Röber, B. et al. (2007): Grüne Gentechnologie. Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Wirtschaft. München.

Rademacher, W. et al. (1998): Entwicklung eines Indikatorensystems für den Zustand der Umwelt in der Bundesrepublik Deutschland. Mit einem Praxistest für ausgewählte Indikatoren und Bezugsräume. Stuttgart.

Schmidtke, J. et al. (2007): Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung. Limburg.

Statistisches Bundesamt (2000): Indikatorengrundsatzpapier. Wiesbaden.

Wobus, A. M. et al. (2006): Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissen und der Rahmenbedingungen in Deutschland. München.

2.Themenbereich Stammzellen: Pluripotente humane Stammzellen

Adewumi, O. et al. (2007): Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. In: *Nat Biotechnol* 25:803–816.

Adler, S. et al. (2008): First steps in establishing a developmental toxicity test method based on human embryonic stem cells. In: *Toxicol in Vitro* 22:200–211.

Agarwal, S. et al. (2008): Efficient differentiation of functional hepatocytes from human embryonic stem cells. In: *Stem Cells* 26:1117–1127.

Amabile, G./Meissner, A. (2009): Induced pluripotent stem cells. Current progress and potential for regenerative medicine. In: *Trends* 15:59–68.

Améen, C. et al. (2008): Human embryonic stem cells. Current technologies and emerging industrial applications. In: *Crit Rev Oncol Hematol* 65:54–80.

Beattie, G. M. et al. (2005): Activin A maintains pluripotency of human embryonic stem cells in the absence of feeder layers. In: *Stem Cells* 23:489–495.

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

Ben-Nun, I. F./Benvenisty, N. (2007): Human embryonic stem cells as a cellular model for human disorders. In: *Mol Cell Endocrinol* 252:154–159.

Ben-Yosef, D. et al. (2008): PGD-derived human embryonic stem cell lines as a powerful tool for the study of human genetic disorders. In: *Mol Cell Endocrinol* 282:153–158.

Boland, M. et al. (2009): Adult mice generated from induced pluripotent stem cells. In: *Nature*: doi:10.1038/nature 08310.

Boyd, A. S. et al. (2005): Transplanting stem cells. Potential targets for immune attack. Modulating the immune response against embryonic stem cell transplantation. In: *Adv Drug Deliv Rev* 57:1944–1969.

Brambrink, T. et al. (2006): ES cells derived from cloned and fertilized blastocysts are transcriptionally and functionally indistinguishable. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 103:933–938.

Brambrink, T. et al. (2008): Sequential expression of pluripotency markers during direct reprogramming of mouse somatic cells. In: *Cell Stem Cell* 2:151–159.

- Byrne, J. et al. (2007): Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. In: *Nature* 450:497–502.
- Caspi, O. et al. (2007a): Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes improves myocardial performance in infarcted rat hearts. In: *J Am Coll Cardiol* 50:1884–1893.
- Caspi, O. et al. (2007b): Tissue engineering of vascularized cardiac muscle from human embryonic stem cells. In: *Circ Res* 100:263–272.
- Chen, Y. et al. (2003): Embryonic stem cells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes. In: *Cell Res* 13:251–263.
- Chidgey, A. P. et al. (2008): Tolerance strategies for stem-cell-based therapies. In: *Nature* 453:330–337.
- Cho, M. S. et al. (2008): Highly efficient and large-scale generation of functional dopamine neurons from human embryonic stem cells. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 105:3392–3397.
- Chung, Y. et al. (2008): Human embryonic stem cell lines generated without embryo destruction. In: *Cell Stem Cell* 2:113–117.
- Chung, Y. et al. (2009): Reprogramming of human somatic cells by human and animal oocytes. In: *Cloning Stem Cells* 11:1–11.
- Conrad, S. et al. (2008): Generation of pluripotent stem cells from adult human testis. In: *Nature* 456:344–349.
- Cowan, C. A. et al. (2005): Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells. In: *Science* 309:1369–1373.
- Crook, J. M. et al. (2007): The generation of six clinical-grade human embryonic stem cell lines. In: *Cell Stem Cell* 1:490–494.
- Daadi, M. M. et al. (2008): Adherent self-renewable human embryonic stem cell-derived neural stem cell line. Functional engraftment in experimental stroke model. In: *PLoS One* 3:E1644.
- D'Amour, K. A. et al. (2006): Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. In: *Nat Biotech* 24:1392–1401.
- Deb, K. D./Sarda, K. (2008): Human embryonic stem cells. Preclinical perspectives. In: *J Translational Med* 6:7.

- Dimos, J. T. et al. (2008):** Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. In: *Science* 321:1218–1221.
- Do, J. T. et al. (2006):** Reprogramming somatic gene activity by fusion with pluripotent cells. In: *Stem Cell Rev* 2:257–264.
- Eiges, R. et al. (2007):** Developmental study of fragile X syndrome using human embryonic stem cells derived from preimplantation genetically diagnosed embryos. In: *Cell Stem Cell* 1:568–577.
- Ek, M. et al. (2007):** Expression of drug metabolizing enzymes in hepatocyte-like cells derived from human embryonic stem cells. In: *Biochem Pharmacol* 74:496–503.
- Enver, T. et al. (2005):** Cellular differentiation hierarchies in normal and culture-adapted human embryonic stem cells. In: *Hum Mol Gen* 14:3129–3140.
- Franklin, S. B. et al. (2008):** hESCCO. Development of good practice models for hES cell derivation. In: *Regen Med* 3:105–116.
- French, A. J. et al. (2008):** Development of human cloned blastocysts following somatic cell nuclear transfer with adult fibroblasts. In: *Stem Cells* 26:485–493.
- Greber, B./Schöler, H. (2008):** Durchbruch in der Stammzellforschung? Die Reprogrammierung von Körperzellen zu pluripotenten Stammzellen. Übersicht und Ausblick. In: *Bundesgesundheitsblatt* 51:1005–1013.
- Green, R. M. (2007):** Can we develop ethically universal embryonic stem-cell lines? In: *Nat Rev Genet* 8:480–485.
- Guan, K. et al. (2006):** Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis. In: *Nature* 440:1199–1203.
- Guhr, A. et al. (2006):** Current state of human embryonic stem cell research. An overview of cell lines and their use in experimental work. In: *Stem Cells* 24:2187–2191.
- Hay, D. C. et al. (2007):** Direct differentiation of human embryonic stem cells to hepatocyte-like cells exhibiting functional activities. In: *Cloning Stem Cells* 9:51–62.
- Heinemann, T./Kersten, J. (2007):** Stammzellforschung. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte. Freiburg/München.
- Hentze, H. et al. (2007):** Cell therapy and the safety of embryonic stem cell-derived grafts. In: *Trends Biotechnol* 25:24–32.

- Hurlbut, W. B. (2004): Altered nuclear transfer as a morally acceptable means for the procurement of human embryonic stem cells commissioned working paper. Unter: www.bioethics.gov/background/hurlbut.html [05.03.2009].
- Irion, S. et al. (2007): Identification and targeting of the ROSA26 locus in human embryonic stem cells. In: *Nat Biotech* 25:1477–1482.
- Kanatsu-Shinohara, M. et al. (2004): Generation of pluripotent stem cells from neonatal mouse testis. In: *Cell* 119:1001–1012.
- Kang, L. J. et al. (2009): iPS cells can support full-term development of tetraploid blastocyst-complemented embryos. In: *Cell Stem Cell* 5: doi:10.1016/j.stem.2009.07.001.
- Kim, D. (2009): Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. In: *Cell Stem Cell* 4:472–476.
- Kim, J. B. et al. (2009): Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells. In: *Cell* 136:411–419.
- Kim, K. et al. (2007): Recombination signatures distinguish embryonic stem cells derived by parthenogenesis and somatic cell nuclear transfer. In: *Cell Stem Cell* 1:346–352.
- Kim, S. J. et al. (2005): Efficient derivation of new human embryonic stem cell lines. In: *Mol Cells* 19:46–53.
- Kroon, E. et al. (2008): Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. In: *Nat Biotechnol* 26:443–452.
- Laflamme, M. A. et al. (2007): Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. In: *Nat Biotechnol* 25:1015–1024.
- Landry, D. W./Zucker, H. A. (2004): Embryonic death and the creation of human embryonic stem cells. In: *J Clin Invest* 114:1184–1186.
- Lanza, R. P. et al. (1999): Human therapeutic cloning. In: *Nat Med* 5:975–977.
- Löser, P./Wobus A. M. (2007): Aktuelle Entwicklungen in der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen. In: *Naturwiss Rundsch* 60:229–241.
- Lu, S. J. et al. (2007a): Generation of functional hemangioblasts from human embryonic stem cells. In: *Nat Methods* 4:501–509.

- Lu, B. et al. (2007b):** GMP-compliant human RPE cells derived from embryonic stem cell lines rescue visual function in a rat model for photoreceptor degeneration. Unter: www.advancedcell.com/file_download/225 [05.03. 2009].
- Ludwig, T. E. et al. (2006):** Derivation of human embryonic stem cells in defined conditions. In: *Nat Biotechnol* 24:185–187.
- Lund, R. D. et al. (2006):** Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic rats. In: *Cloning Stem Cells* 8:189–199.
- Mali, P. et al. (2008):** Improved efficiency and pace of generating induced pluripotent stem cells from human adult and fetal fibroblasts. In: *Stem Cells* 26:1998–2005.
- Meissner, A./Jaenisch, R. (2005):** Generation of nuclear transfer-derived pluripotent ES cells from cloned Cdx2-deficient blastocysts. In: *Nature* 439:212–215.
- Melton, D. et al. (2005):** Altered nuclear transfer in stem cell research. A flawed proposal. In: *New Engl J Med* 351:2791–2792.
- Müller, L. U. W. et al. (2009):** Upping the Ante. Recent Advances in Direct Reprogramming. In: *Molec Ther* 17:947–953.
- Munné, S. et al. (2005):** Self-correction of chromosomally abnormal embryos in culture and implications for stem cell production. In: *Fertil Steril* 84:1328–1334.
- Murry, C. E./Keller, G. (2008):** Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations. Lessons from embryonic development. In: *Cell* 132:661–680.
- Nakagawa, M. et al. (2008):** Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. In: *Nat Biotech* 26:101–106.
- Okita, K. et al. (2008):** Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. In: *Science* 322:949–953.
- Osafune, K. et al. (2008):** Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. In: *Nat Biotech* 26:313–315.
- Park, I. H. et al. (2008):** Disease-specific induced pluripotent stem cells. In: *Cell* 134:877–888.
- Park, T. et al. (2009):** Derivation of primordial germ cells from human embryonic and induced pluripotent stem cells is significantly improved by co-culture with human fetal gonadal cells. In: *Stem Cells* 27:783–795.

- Peura, T. et al. (2008): Karyotypically normal and abnormal human embryonic stem cell lines derived from PGD-analyzed embryos. In: *Cloning Stem Cells* 10:203–216.
- Peura, T. T. et al. (2007): Derivation of human embryonic stem cell lines. In: *Theriogenology* 67:32–42.
- Revazova, E. S. et al. (2007): Patient-specific stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts. In: *Cloning Stem Cells* 9:432–449.
- Revazova, E. S. et al. (2008): HLA homozygous stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts. In: *Cloning Stem Cells* 10:11–24.
- Rolletschek, A./Wobus, A. M. (2009): Induced human pluripotent stem cells. Promises and open questions. In: *Biol Chem* 390:845–849.
- Rubin, L. L. (2008): Stem cells and drug discovery. The beginning of a new era? In: *Cell* 132:549–552.
- Sartipy, P. et al. (2007): The application of human embryonic stem cell technologies to drug discovery. In: *Drug Discov Today* 12:688–699.
- Shen, Y. et al. (2008): X-inactivation in female human embryonic stem cells is in a nonrandom pattern and prone to epigenetic alterations. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 105:4709–4714.
- Silva, S. S. et al. (2008): X-chromosome inactivation and epigenetic fluidity in human embryonic stem cells. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 105:4820–4825.
- Skottman, H. et al. (2007): Challenges and approaches to the culture of pluripotent human embryonic stem cells. In: *Regen Med* 2:265–273.
- Spitzenberger, F./Edelhäuser, R. (2006): Accreditation of Medical Laboratories in Europe. Statutory Framework, Current Situation and Perspectives. In: *Transfus Med Hemother* 33:384–392.
- Stadtfeld, M. et al. (2008): Defining molecular cornerstones during fibroblast to iPS cell reprogramming in mouse. In: *Cell Stem Cell* 2:230–240.
- Strelchenko, N. et al. (2006): Reprogramming of human somatic cells by embryonic stem cell cytoplasm. In: *Reprod Biomed Online* 12:107–111.
- Takahashi, K. et al. (2007): Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. In: *Cell* 131:861–872.
- Takahashi, K./Yamanaka, S. (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. In: *Cell* 126:663–676.

- Taranger, C. K. et al. (2005):** Induction of dedifferentiation, genomewide transcriptional programming, and epigenetic reprogramming by extracts of carcinoma and embryonic stem cells. In: *Mol Biol Cell* 16:5719–5735.
- Taylor, C. J. et al. (2005):** Banking on human embryonic stem cells. Estimating the number of donor cell lines needed for HLA matching. In: *Lancet* 366:2019–2025.
- Thomson, J. A. et al. (1998):** Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. In: *Science* 282:1145–1147.
- Wilmut, I. et al. (1997):** Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. In: *Nature* 385:810–813.
- Wobus, A. M. (2008):** Reversibilität des Entwicklungsstatus menschlicher Zellen. Stammzellforschung, Potentialitätsprinzip und ethisch-rechtliche Konsequenzen. In: *Naturwiss Rundsch* 61:221–225.
- Wobus, A. M./Boheler, K. R. (2005):** Embryonic stem cells. Prospects for developmental biology and cell therapy. In: *Physiol Rev* 85:635–678.
- Wobus, A. M. et al. (2006):** Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. München.
- Wobus, A. M./Löser, P. (2008):** Humane embryonale Stammzellen im Kontext internationaler Forschungsaktivitäten. In: *Bundesgesundheitsblatt* 51:994–1004.
- Xu, C. et al. (2005):** Basic fibroblast growth factor supports undifferentiated human embryonic stem cell growth without conditioned medium. In: *Stem Cells* 23:315–323.
- Ying, Q. L. et al. (2002):** Changing potency by spontaneous fusion. In: *Nature* 416:545–548.
- Yu, J. et al. (2007):** Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. In: *Science* 318:1917–1920.
- Zhang, X. et al. (2006):** Derivation of human embryonic stem cells from developing and arrested embryos. In: *Stem Cells* 24:2669–2676.
- Zhao, X.-Y. et al. (2009):** iPS cells produce viable mice through tetraploid complementation. In: *Nature*: doi:10.1038/nature08267.
- Zwaka, T. P./Thomson, J. A. (2003):** Homologous recombination in human embryonic stem cells. In: *Nat Biotechnol* 21:319–321.

3. Themenbereich Gendiagnostik: Molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin

- Altshuler, D. et al. (2008): Genetic mapping in human disease. In: *Science* 322:881–888.
- Bentley, D. R. (2006): Whole-genome re-sequencing. *Current Opinion*. In: *Genetics & Development* 16:545–552.
- Bühl, A. (2009): Auf dem Weg zur biomächtigen Gesellschaft? Chancen und Risiken der Gentechnik. Wiesbaden.
- Domasch, S./Boysen, M. (2007): Problemfelder im Spannungsfeld der Gendiagnostik. In: Schmidtke, J. et al. (Hrsg.): *Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung*. Limburg:179–189.
- Ganten, D. et al. (2009): Die Steinzeit steckt uns in den Knochen. *Gesundheit als Erbe der Evolution*. München, im Erscheinen.
- Garrod, A. E. (1909): *Inborn Errors of Metabolism*. London.
- Gottweis, H./Petersen, A. (2008): *Biobanks. Governance in Comparative Perspective*. London.
- Greely, H. T. (2007): The uneasy ethical and legal underpinnings of large-scale genomic biobanks. In: *Annu Rev Genomics Hum Genet* 8:343–364.
- Hucho, F. et al. (2005): *Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland*. Berlin.
- Kidd, J. M. et al. (2008): Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes. In: *Nature* 453:56–64.
- Koalitionsvertrag von CDU, CSU und SPD (2005): *Gemeinsam für Deutschland. Mit Mut und Menschlichkeit. Koalitionsvertrag von CDU, CSU und SPD*. Berlin.
- Levy, S. et al. (2007): The diploid genome sequence of an individual human. In: *PLoS Biol* 5(10): e254.
- Orr, N./Channock, S. (2008): Common genetic variation and human disease. In: *Adv Genet* 62:1–32.
- Osler, W. (1892): *The Principles and Practice of Medicine*. New York/London.
- Schmidtke, J./Sperling, K. (2003): Genetische Tests auf dem Teststand. In: *Zeitschrift für Biopolitik*, 2. Jahrgang, Nr. 1:39–47.
- Schmidtke, J. et al. (2007): *Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung*. Limburg.

Sperling, K. (2007): Genetische Daten und Biobanken in der Forschung. Perspektiven und notwendige Rahmenbedingungen. Berlin. Unter: http://fes-stabsabteilung.de/docs/beitrag_prof_sperling111007.pdf [09.07.2009].

Sperling, K. (2000): Das Humangenomprojekt. Medizin im Licht der Evolution. In: DMW 125: A15–A21.

The SEARCH Collaborative Group (2008): SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy. A Genomewide Study. In: NEJM 359:789–799.

Wheeler, D. A. et al. (2008): The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. In: Nature 452:872–876.

4. Themenbereich Gentherapie: Somatische Gentherapie

Aiuti, A. et al. (2009): Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. In: N Engl J Med 360:447–458.

Alexander, B. L. et al. (2007): Progress and prospects. Gene therapy clinical trials (part 1). In: Gene Ther 14:1439–1447.

Bainbridge, J. W. et al. (2008): Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. In: N Engl J Med 358:2231–2239.

Baum, C. et al. (2007): Gene therapy of SCID-X1. In: Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50:1507–1517.

Boeckle, S./Wagner, E. (2006): Optimizing targeted gene delivery. Chemical modification of viral vectors and synthesis of artificial virus vector systems. In: Aaps J 8:E731–742.

Brown, B. D. et al. (2006): Endogenous microRNA regulation suppresses transgene expression in hematopoietic lineages and enables stable gene transfer. In: Nat Med 12:585–591.

Brown, B. D. et al. (2007): A microRNA-regulated lentiviral vector mediates stable correction of hemophilia B mice. In: Blood 110:4144–4152.

Buchholz, C. J. et al. (2008): Retroviral display and high throughput screening. In: Comb Chem High Throughput Screen 11:99–110.

Buning, H. et al. (2008): Recent developments in adeno-associated virus vector technology. In: J Gene Med 10:717–733.

- Campochiaro, P. A. et al. (2006): Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration. Results of a phase I clinical trial. In: *Hum Gene Ther* 17:167–176.
- Deeks, S. G. et al. (2002): A phase II randomized study of HIV-specific T-cell gene therapy in subjects with undetectable plasma viremia on combination antiretroviral therapy. In: *Mol Ther* 5:788–797.
- DFG (2007) = Deutsche Forschungsgemeinschaft: Entwicklung der Gentherapie in Deutschland. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. Weinheim.
- Domasch, S./Boysen, M. (2007): Problemfelder im Spannungsfeld der Gendiagnostik. In: Schmidtke, J. et al. (Hrsg.): *Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung*. Limburg:179–189.
- Dropulic, B./June, C. H. (2006): Gene-based immunotherapy for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. In: *Hum Gene Ther* 17:577–588.
- Eberling, J. L. et al. (2008): Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. In: *Neurology* 70:1980–1983.
- Egelhofer, M. et al. (2004): Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 entry in cells expressing gp41-derived peptides. In: *J Virol* 78:568–575.
- El-Aneed, A. (2004): Current strategies in cancer gene therapy. In: *Eur J Pharmacol* 498:1–8.
- Eshhar, Z. (2008): The T-body approach. Redirecting T cells with antibody specificity. In: *Handb Exp Pharmacol*:329–342.
- Flynn, N. M. et al. (2005): Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. In: *J Infect Dis* 191:654–665.
- Folkman, J. (1990): What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? In: *J Natl Cancer Inst* 82:4–6.
- Folkman, J. (2006): Antiangiogenesis in cancer therapy-endostatin and its mechanisms of action. In: *Exp Cell Res* 312:594–607.
- Freytag, S. O. et al. (2007a): Phase I trial of replication-competent adenovirus-mediated suicide gene therapy combined with IMRT for prostate cancer. In: *Mol Ther* 15:1016–1023.
- Freytag, S. O. et al. (2007b): Prostate cancer gene therapy clinical trials. In: *Mol Ther* 15:1042–1052.

- Galy, A. et al. (2008):** Development of lentiviral gene therapy for Wiskott Aldrich syndrome. In: *Expert Opin Biol Ther* 8:181–190.
- Gentner, B. et al. (2009):** Stable knockdown of microRNA in vivo by lentiviral vectors. In: *Nat Methods* 6:63–66.
- Gill, D. R. et al. (2009):** Progress and prospects. The design and production of plasmid vectors. In: *Gene Ther* 16:165–171.
- Griesenbach, U. et al. (2006):** Gene therapy progress and prospects. Cystic fibrosis. In: *Gene Ther* 13:1061–1067.
- Hacein-Bey-Abina, S. et al. (2008):** Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. In: *J Clin Invest* 118:3132–3142.
- Howe, S. J. et al. (2008):** Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. In: *J Clin Invest* 118:3143–3150.
- Hucho, F. et al. (2008):** Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Dornburg.
- Isacson, O./Kordower, J. H. (2008):** Future of cell and gene therapies for Parkinson's disease. In: *Ann Neurol* 64 Suppl 2:122–138.
- Khalighinejad, N. et al. (2008):** Adenoviral gene therapy in gastric cancer. A review. In: *World J Gastroenterol* 14:180–184.
- Kohn, D. B. (2008):** Gene therapy for childhood immunological diseases. In: *Bone Marrow Transplant* 41:199–205.
- Kohn, D. B./Candotti, F. (2009):** Gene therapy fulfilling its promise. In: *N Engl J Med* 360:518–521.
- Kreppel, F./Kochanek, S. (2008):** Modification of adenovirus gene transfer vectors with synthetic polymers. A scientific review and technical guide. In: *Mol Ther* 16:16–29.
- Lai, S. Y. et al. (2009):** Intratumoral Epidermal Growth Factor Receptor Antisense DNA Therapy in Head and Neck Cancer. First Human Application and Potential Antitumor Mechanisms. In: *J Clin Oncol*:1235–1242.
- Löffler, G. (Hrsg.) (2006):** *Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Auflage. Berlin.

- Maguire, A. M. et al. (2008):** Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. In: *N Engl J Med* 358:2240–2248.
- Manilla, P. et al. (2005):** Regulatory considerations for novel gene therapy products. A review of the process leading to the first clinical lentiviral vector. In: *Hum Gene Ther* 16:17–25.
- Marsden, M. D./Zack, J. A. (2009):** Eradication of HIV. Current challenges and new directions. In: *J Antimicrob Chemother* 63:7–10.
- McBurney, S. P./Ross, T. M. (2008):** Viral sequence diversity. Challenges for AIDS vaccine designs. In: *Expert Rev Vaccines* 7:1405–1417.
- Meyer, W. (2004):** Indikatorenentwicklung. Eine praxisorientierte Einführung. Saarbrücken.
- Morgan, R. A. et al. (2005):** Preferential survival of CD4+ T lymphocytes engineered with anti-human immunodeficiency virus (HIV) genes in HIV-infected individuals. In: *Hum Gene Ther* 16:1065–1074.
- Moss, R. B. et al. (2007):** Repeated aerosolized AAV-CFTR for treatment of cystic fibrosis. A randomized placebo-controlled phase 2B trial. In: *Hum Gene Ther* 18:726–732.
- Mudhakar, D./Harashima, H. (2009):** Learning from the Viral Journey. How to Enter Cells and How to Overcome Intracellular Barriers to Reach the Nucleus. In: *Aaps J*:65–67.
- Pitisuttithum, P. et al. (2006):** Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. In: *J Infect Dis* 194:1661–1671.
- Ribacka, C. et al. (2008):** Cancer, stem cells, and oncolytic viruses. In: *Ann Med* 40:496–505.
- RKI (2008) = Robert-Koch-Institut:** Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends. Unter: www.rki.de/nn_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2008,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2008.pdf [26. 03. 2009].
- Schapira, A. H. (2009):** Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. In: *Trends Pharmacol Sci* 30:41–47.
- Schmidt, R. E./Baumann, U. (2008):** Primäre und sekundäre Immundefekte. Bremen.
- Shirakawa, T. (2008):** The current status of adenovirus-based cancer gene therapy. In: *Mol Cells* 25:462–466.

Steinbrook, R. (2007): One step forward, two steps back-will there ever be an AIDS vaccine? In: *N Engl J Med* 357:2653–2655.

Tsygankov, A. Y. (2009): Current developments in anti-HIV/AIDS gene therapy. In: *Curr Opin Investig Drugs* 10:137–149.

Wang, H./Thompson, T. C. (2008): Gene-modified bone marrow cell therapy for prostate cancer. In: *Gene Ther* 15:787–796.

Watkins, D. I. et al. (2008): Nonhuman primate models and the failure of the Merck HIV-1 vaccine in humans. In: *Nat Med* 14:617–621.

5. Themenbereich grüne Gentechnologie: Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft

Agbios (2006) = Agbios database product description: MON-ØØ863-5 (MON863). Unter: http://agbios.com/static/cropdb/SHORT_MON863_printer.html [02. 03. 2009].

Agrawal, G. K./Thelen, J. J. (2006): Large-scale identification and quantitative profiling of phospho-proteins expressed during seed filling in oilseed rape. In: *Mol Cell Proteomics* 5(11):2044–2059.

Agrawal, G. K. et al. (2006): Rejuvenating rice proteomics. Facts, challenges and visions. In: *Proteomics Volume 6 Issue 20*:5549–5576.

Ahloowalia, B. S. et al. (2004): Global Impact of mutation-derived varieties. In: *Euphytica* 135:187–204.

Ammann, D. (2007): Fact Sheet Cisgenetik und Smart Breeding. Schweizerische Arbeitsgruppe Gentechnologie SAG. Unter: www.gentechnologie.ch/papiere/fs_cisgenetik07.pdf [30. 06. 2009].

Andow, D./Hilbeck, A. (2004): Science-Based Risk Assessment for Nontarget Effects of Transgenic Crops. In: *BioScience* 54:637–649.

Appleby, N. et al. (2009): New technologies for ultra-high throughput genotyping in plants. In: *Methods Mol Biol* 513:19–39.

Asmann, Y. W. et al. (2008): Transcriptome profiling using next-generation sequencing. In: *Gastroenterology* 135(5):1466–1468.

Baginsky, S. (2009): Plant proteomics. Concepts, applications, and novel strategies for data interpretation. In: *Mass Spectrom Rev* 28(1):93–120.

Benbrook, C. (2004): Genetically Engineered Crops and Pesticide Use in the United States. The First Nine Years. BioTech Infonet, Technical Paper Number 7, Oktober 2004. Unter: www.biotechinfo.net/Full_version_first_nine.pdf [02. 03. 2009].

- Bennett, D. (2005):** Plant Bugs Increasing Nuisance in Cotton. In: Delta Farm Press. 24. 02. 2005.
- BfN (2008) = Bundesamt für Naturschutz:** Welternährung, Biodiversität und Gentechnik. Unter: www.bfn.de/fileadmin/MDB/documents/themen/agrogentechnik/PositionspapierWelternaehrungGT.pdf [30. 06. 2009].
- BMELV (2009) = Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz:** Roadmap Biokraftstoffe. Daten und Fakten. Unter: www.bio-pro.de/magazin/thema/00167/index.html?artikelid=%2Fartikel%2F01749%2Findex.html&lang=de&download=NHZLpZeg7t,Inp6IO NTU04212Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJC Dent6fWym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A-- [02. 03. 2009].
- Bock, A. et al. (2002):** Scenarios for co-existence of genetically modified, conventional and organic crops in European agriculture. IPTS Technical Report EUR20394EN.
- Boing, N. (2008):** Robuster Reis für schlechtes Wetter. Heise online, 11. 08. 2008. Unter: www.heise.de/tr/Robuster-Reis-fuer-schlechtes-Wetter-/artikel/76677 [30. 06. 2009].
- Bonnet, E. et al. (2006):** The small RNA world of plants. In: *New Phytol* 171(3):451–468.
- Brandt, P. (2004):** Transgene Pflanzen. Herstellung, Anwendung, Risiken und Richtlinien. Basel.
- Brookes, G. et al. (2005):** The Global Gm Market. Implications for the European Food Chain. PG Economics. Unter: www.pgeconomics.co.uk/pdf/Global_GM_Market.pdf [30. 06. 2009].
- Burke, J. M. et al. (2007):** Crop evolution. From genetics to genomics. In: *Curr Opin Genet Dev* 17(6):525–532.
- Caldana, C. et al. (2007):** A quantitative RT-PCR platform for high-throughput expression profiling of 2500 rice transcription factors. In: *Plant Methods* 3:7.
- Chen, S./Harmon, A. C. (2006):** Advances in plant proteomics. In: *Proteomics* 6(20):5504–5516.
- Conner, A. et al. (2003):** The release of genetically modified crops into the environment II. Overview of ecological risk assessment. In: *Plant J* 33(1):19–46.
- CSIRO (2005) = Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization:** GM pea study backs case-by-case risk assessment. Media release 05/212. Unter: www.csiro.au/news/pssp.html [02. 03. 2009].
- CSIRO (2006) = Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization:** Effective risk assessment of gm field peas. Publication – General. Unter: www.csiro.au/resources/WeevilResistantPeas.html [02. 03. 2009].

Chuck, G. et al. (2009): Big impacts by small RNAs in plant development. In: *Curr Opin Plant Biol* 12(1):81–86.

Czechowski, T. et al. (2004): Real-time RT-PCR profiling of over 1400 Arabidopsis transcription factors. Unprecedented sensitivity reveals novel root- and shoot-specific genes. In: *Plant J* 38(2):366–379.

Dale, P. J. et al. (2002): Potential for the environmental impact of transgenic crops. In: *Nat Biotechnol* 20(6):567–574.

Decker, E. L./Reski, R. (2008): Current achievements in the production of complex biopharmaceuticals with moss bioreactors. In: *Bioprocess Biosyst Eng* 2008 Jan 31(1):3–9.

de la Fuente van Bentem, S. et al. (2006): Phosphoproteomics reveals extensive in vivo phosphorylation of Arabidopsis proteins involved in RNA metabolism. In: *Nucleic Acids Res* 34(11):3267–3278.

de la Fuente van Bentem, S./Hirt, H. (2007): Using phosphoproteomics to reveal signalling dynamics in plants. In: *Trends Plant Sci* 12(9):404–411.

Donner, S. (2007): Diesseits der Artengrenze. Handelsblatt. 05.05.2007. Unter: www.handelsblatt.com/technologie/forschung/diesseits-der-artengrenze;1250883 [30.06.2009].

Drea, S. et al. (2005): A streamlined method for systematic, high resolution in situ analysis of mRNA distribution in plants. In: *Plant Methods* 1:8.

Duan, J. et al. (2008): A Meta-Analysis of Effects of Bt Crops on Honey bees (Hymenoptera: Apidae). In: *PLoS ONE* 3(1):e1415.

EFSA (2004) = European Food Safety Agency: Gutachten des Wissenschaftlichen Gremiums für genetisch veränderte Organismen GMO auf Ersuchen der Kommission bezüglich der Sicherheit von aus insektengeschütztem, genetisch verändertem MON 863- und MON 863 x MON 810-Mais gewonnenen Lebensmitteln und Lebensmittelzutaten, für den Monsanto einen Antrag auf Inverkehrbringen gemäß Artikel 4 der Verordnung (EG) Nr. 258/97 über neuartige Lebensmittel gestellt hat. In: *The EFSA Journal* 49:1–25. Unter: www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753824_1178620772383.htm [02.03.2009].

EFSA (2006) = European Food Safety Agency: Guidance document of the scientific panel on genetically modified organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived foods and feed. In: *The EFSA Journal* 99:1–100. Unter: www.efsa.europa.eu/en/science/gmo/gmo_guidance/660.html [02.03.2009].

EFSA (2007) = European Food Safety Agency: Statement of the scientific panel on genetically modified organisms on the analysis of data from a 90-day rat feeding study with MON 863 maize. Adopted on 25. 06. 2007. Unter: www.efsa.europa.eu/EFSA/Statement/GMO_statement_MON863.pdf [02. 03. 2009].

EG (2008) = Kommission der europäischen Gemeinschaften: Vorschlag für eine Richtlinie des europäischen Parlaments und des Rates zur Förderung der Nutzung von Energie aus erneuerbaren Quellen. 2008/0016 (COD). Unter: eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0019:FIN:DE:PDF [02. 03. 2009].

EU (2001) = Europäische Union, Kommission: Opinion of the Scientific Committee on Plants concerning the adventitious presence of GM seeds in conventional seeds. Scientific Committee on Plants. 13. 03. 2001. Unter: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scp/out93_gmo_en.pdf. [30. 06. 2009].

EU (2003a) = Europäische Union: Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 über genetisch veränderte Lebensmittel und Futtermittel. Unter: www.bfr.bund.de/cm/208/verordnung_eg_1829_ueber_genetisch_veraenderte_lebensmittel_und_futtermittel.pdf [02. 03. 2009].

EU (2003b) = Europäische Union: Verordnung (EG) Nr. 1830/2003 über die Rückverfolgbarkeit und Kennzeichnung von genetisch veränderten Organismen. Unter: www.bfr.bund.de/cm/208/verordnung_eg_1830_2003_ueber_die_rueckverfolgbarkeit_und_kennzeichnung_von_genetisch_veraenderten_organismen.pdf [02. 03. 2009].

EU (2003c) = Europäische Union, Kommission: Empfehlung 2003/556 (EG) der Kommission vom 23. 07. 2003 mit Leitlinien für die Erarbeitung einzelstaatlicher Strategien und geeigneter Verfahren für die Koexistenz gentechnisch veränderter, konventioneller und ökologischer Kulturen. ABl L 189. 29. 07. 2003.

EU (2004) = Europäische Union: Richtlinie 2004/35/EG des Europäischen Parlaments und Rates über Umwelthaftung zur Vermeidung und Sanierung von Umweltschäden. ABl L 143. 21. 04. 2004. Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:143:0056:0075:DE:PDF> [02. 03. 2009].

EU (2006) = Europäische Union, Kommission: Bericht der Kommission an den Rat und das Europäische Parlament über die Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1829/2003. Unter: http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!DocNumber&type_doc=COMfinal&andoc=2006&nu_doc=0197&lg=de [30. 06. 2009].

EU (2008) = Europäische Union, Council: Council Conclusions on Genetically Modified Organisms (GMOs). Unter: www.consilium.europa.eu/ueDocs/cms_Data/docs/pressData/en/envir/104509.pdf [24. 06. 09].

- Fernie, A. R./Schauer, N. (2009):** Metabolomics-assisted breeding. A viable option for crop improvement? In: *Trends Genet* 25(1):39–48.
- Firbank, L. et al. (2003):** An introduction to the Farm-Scale Evaluations of genetically modified herbicide-tolerant crops. In: *J Appl Ecol* 40:2–16.
- Fischer, R. et al. (2004):** Plant-based production of biopharmaceuticals. In: *Curr Opin Plant Biol* 7(2):152–158.
- Friends of the Earth (2006):** Could gm foods cause allergies? A critique of current allergenicity testing in the light of new research on transgenic peas. Unter: www.foe.co.uk/resource/briefings/gm_allergies.pdf [02.03. 2009].
- Gentechnikgesetz (GenTG)** zuletzt geändert durch Artikel 1, BGBl I:499. 01.04. 2008. Unter: www.buzer.de/gesetz/4911/b13292.htm [02.03. 2009].
- Gilchrist, E. J./Haughn, G. W. (2005):** TILLING without a plough. A new method with applications for reverse genetics. In: *Curr Opin Plant Biol* 8(2):211–215.
- Gleba, Y. et al. (2005):** Magnification. A new platform for expressing recombinant vaccines in plants. In: *Vaccine* 23:2042–2048.
- Glinski, M./Weckwerth, W. (2006):** The role of mass spectrometry in plant systems biology. In: *Mass Spectrom Rev* 25(2):173–214.
- GMO-compass (2006):** GM peas cause immune response. A gap in approval process? Unter: www.gmo-compass.org/eng/news/stories/175.gm_peas_australia_cause_immune_response.html [02.03. 2009].
- Gómez-Barbero, M./Rodríguez-Cerezo, E. (2006):** Economic Impact of Dominant GM Crops Worldwide: a Review. Institute for Prospective Technological Studies (IPTS). Unter: <http://ftp.jrc.es/EURdoc/eur22547en.pdf> [30.06. 2009].
- Gomord, V./Faye, L. (2004):** Posttranslational modification of therapeutic proteins in plants. In: *Curr Opin Plant Biol* 7(2):171–181.
- Gomord, V. et al. (2005):** Biopharmaceutical production in plants. Problems, solutions and opportunities. In: *Trends Biotechnol* 23(11):559–565.
- Greenpeace (2005):** Kranke Mäuse zeigen. Gen-Erbse ist nicht gleich Erbse. Unter: www.greenpeace.de/themen/gentechnik/nachrichten/artikel/kranke_maeuse_zeigen_gen_erbse_ist_nicht_gleich_erbse/ [02.03. 2009].
- Hammond, B. G. et al. (2006):** Results from a 90-day safety assurance study with rats fed grain from corn borer-protects corn. In: *Food Chem Toxicol* 44:1092–1099.

- Herrera, S. (2006): Bonkers about biofuels. In: *Nat Biotechnol* 24:755–760.
- Hirzinger, T./Menrad, K. (2006): Konsequenzen der weltweit zunehmenden Verbreitung gentechnisch veränderter Pflanzen in der Lebens- und Futtermittelproduktion in Deutschland. Beitrag zur 46. Jahrestagung der Gesellschaft für Wirtschafts- und Sozialwissenschaften des Landbaus (GeWiSoLa) in Gießen vom 04.–06.10. 2006.
- Holland, J. B. (2007): Genetic architecture of complex traits in plants. In: *Curr Opin Plant Biol* 10(2):156–161.
- Hollywood, K. et al. (2006): Metabolomics. Current technologies and future trends. In: *Proteomics* 6(17):4716–4723.
- Hooper, D. C. (2009): Plant vaccines. An immunological perspective. In: *Curr Top Microbiol Immunol* 332:1–11.
- Hucho, F. et al. (2005): Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. München.
- Jacobsen, E./Schouten, H. J. (2007): Cisgenesis strongly improves introgression breeding and induced translocation breeding of plants. In: *Trends Biotechnol* 25:219–223.
- James, C. (2008): Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2007, ISAAA Brief No. 37. Ithaca, NY.
- Jasinski, J. et al. (2004): Beneficial arthropod survey in transgenic and non-transgenic fields in Ohio. Ohio State University Extension. Unter: <http://champaign.osu.edu/transstudy.htm> [02.03. 2009].
- Joshi, L./Lopez, L. C. (2005): Bioprospecting in plants for engineered proteins. In: *Curr Opin Plant Biol* 8(2):223–226.
- Kaatz, H. H. (2007): Gentechnisch veränderter Mais. Gefahr für Bienen? In: *Deutsches Bienen-Journal* 4:14–16.
- Kalaitzandonakes, N. (2005): Technical and economic issues related to co-existence supply chains. In: Messéan, A. (Hrsg.): Co-existence between GM and non-GM based agricultural supply chains. Montpellier:29–30. Unter: www.gmcc05.com/pdf/GMCC05.pdf#page=29 [02.03. 2009].
- Kersten, B. et al. (2009): Plant phosphoproteomics. An update. In: *Proteomics* 9(4):964–988.
- Kempken, F./Kempken, U. (2006): Gentechnik bei Pflanzen. Chancen und Risiken. Berlin.

- Keurentjes, J. J. (2009):** Genetical metabolomics. Closing in on phenotypes. In: *Curr Opin Plant Biol* 12(2):223–230.
- Ko, K. et al. (2008):** Glyco-engineering of biotherapeutic proteins in plants. In: *Mol Cells* 25(4):494–503.
- Komatsu, S. (2008):** Plasma membrane proteome in Arabidopsis and rice. In: *Proteomics* 8(19):4137–4145.
- König, A. et al. (2004):** Assessment of the safety of foods derived from genetically modified (GM) crops. In: *Food Chem Toxicol* 42 (7):1047–1088.
- Koornneef, M. et al. (2004):** Naturally occurring genetic variation in Arabidopsis thaliana. In: *Annu Rev Plant Biol* 55:141–172.
- Kopka, J. (2006):** Current challenges and developments in GC-MS based metabolite profiling technology. In: *J Biotechnol* 124(1):312–322.
- Leitzmann, C. (2005):** Gentechnik im Ernährungsbereich. In: Grössler, M. (Hrsg.): *Gefahr Gentechnik*. Neumarkt/Österreich:134–140.
- Liénard, D./Nogué, F. (2009):** Physcomitrella patens. A non-vascular plant for recombinant protein production. In: *Methods Mol Biol* 483:135–144.
- Lister, R. et al. (2009):** Next is now. New technologies for sequencing of genomes, transcriptomes, and beyond. In: *Curr Opin Plant Biol* 12(2):107–118.
- Lu, X. M. et al. (2006):** Chloroplast transformation. In: *Methods Mol Biol* 318:285–303.
- Ma, J. K.-C. et al. (2003):** The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. In: *Nat Rev Genet* 4(10):794–805.
- Mallory, A. C./Vaucheret, H. (2006):** Functions of microRNAs and related small RNAs in plants. In: *Nat Genet* 38:31–36.
- Mardis, E.R. (2008):** Next-Generation DNA Sequencing Methods. In: *Annu Rev Genomics Hum Genet* Vol 9: 387–402.
- Marillonnet, S. et al. (2005):** Systematic Agrobacterium tumefaciens. Mediated transfection of viral replicons for efficient transient expression in plants. In: *Nat Biotechnol* 23(6):718–723.
- Marshall, B. (2006):** PMPs in clinical trials and advanced PMIPs. Research findings presented at FinMed. Unter: www.molecularfarming.com/PMPs-and-PMIPs.html [02.03. 2009].

Marvier, M. et al. (2007): A Meta-Analysis of Effects of Bt Cotton and Maize on Nontarget Invertebrates. In: *Science* 316:1475–1477.

McGrath, K. C. et al. (2005): Repressor- and activator-type ethylene response factors functioning in jasmonate signaling and disease resistance identified via a genomewide screen of Arabidopsis transcription factor gene expression. In: *Plant Physiol* 139:949–959.

Messéan, A. et al. (2006): New case studies on the coexistence of GM and non-GM crops in European agriculture. Technical Report EUR 22102 EN. Institute for Prospective Technological Studies, European Commission. Sevilla.

Messeguer, J. et al. (2006): Pollen-mediated gene flow in maize in real situations of coexistence. In: *Plant Biotechnol J* 4(6):633–645.

Meyer, R. et al. (2007): Chancen und Herausforderungen neuerer Energiepflanzen. Basisanalysen. Berlin.

Meyers, B. C. et al. (2006): Sweating the small stuff. MicroRNA discovery in plants. In: *Curr Opin Biotechnol* 17(2):139–146.

Miki, B./McHugh, S. (2004): Selectable marker genes in transgenic plants. Applications, alternatives and biosafety. In: *J Biotechnol* 107:193–232.

MPIZ (2000) = Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung: Was ist Grüne Gentechnik? Unter: www.mpiz-koeln.mpg.de/downloads/publicRelation/Bro_grueneGentechnik.pdf [02.03.2009].

Moore, I. et al. (2006): Transactivated and chemically inducible gene expression in plants. In: *Plant J* 45:651–683.

Müller-Röber, B. et al. (2007): Grüne Gentechnologie. Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Wirtschaft. Limburg.

Münchener Rückversicherungsgesellschaft (2004): Gentechnisch veränderte Pflanzen. Informationen für Versicherer Nr. 21. Unter: www.munichre.com/de/publications/default.aspx?id=779 [02.03.2009].

Norris, C./Sweet J. (2002): Monitoring large scale releases of genetically modified crops (EPG 1/5/84) incorporating report on project EPG 1/5/30: Monitoring releases of genetically modified crop plants. Unter: www.biosicherheit.de/pdf/aktuell/NIAB-monitoring.pdf [30.06.09].

Nuhse, T. S. et al. (2005): Phosphoproteomics of the Arabidopsis plasma membrane and a new phosphorylation site database. In: *Plant Cell* 16(9):2394–2405.

OECD (2007) = Organisation for Economic Co-operation and Development: Consensus Documents for the work on the Safety of Novel Foods and Feeds. Unter:www.oecd.org/document/9/0,2340,en_2649_201185_1812041_1_1_1_1,00.html [02.03. 2009].

Peterson, R. K./Arntzen, C. J. (2004): On risk and plant-based biopharmaceuticals. In: *Trends Biotechnol* 22(2):64–66.

Prescott, V. E. et al. (2005): Transgenic expression of bean alpha-Amylase inhibitor in peas results in altered structure and immunogenicity. In: *J Agric Food Chem* 53(23):9023–9030.

Price, A. H. (2006): Believe it or not, QTLs are accurate! In: *Trends Plant Sci* 11(5):213–216.

Ragauskas, A. J. et al. (2006): The path forward for biofuels and biomaterials. In: *Science* 311(5760):484–489.

Rommens, C. M. (2004): All-Native DNA transformation. A new approach to plant genetic engineering. In: *Trends Plant Sci* 9:457–464.

Rommens, C. M. et al. (2004): Crop improvement through modification of the plant's own genome. In: *Plant Physiol* 135:421–431.

Rommens, C. M. et al. (2005): Plant-derived T-DNAs. In: *Plant Physiol* 139:1338–1349.

Saidi, Y. et al. (2005): Controlled expression of recombinant proteins in *Physcomitrella patens* by a conditional heat-shock promoter. A tool for plant research and biotechnology. In: *Plant Mo Biol* 59(5):697–711.

Salvi, S./Tuberosa, R. (2005): To clone or not to clone plant QTLs. Present and future challenges. In: *Trends Plant Sci* 10(6):297–304.

Sauter, A./Hüsing, B. (2005): Transgene Pflanzen der 2. und 3. Generation. TAB-Arbeitsbericht 104. Berlin.

Schaaf, A. et al. (2005): Use of endogenous signal sequences for transient production and efficient secretion by moss. (*Physcomitrella patens*) cells. In: *BMC Biotechnology* 5:30.

Schillberg, S. (2005): Opportunities for recombinant antigen and antibody expression in transgenic plants technology assessment. In: *Vaccine* 23(15):1764–1769.

Schouten, H. J. (2006a): Cisgenic plants are similar to traditionally bred plants. International regulations for genetically modified organisms should be altered to exempt cisgenesis. In: *EMBO Reports* 7(8):750–753.

- Schouten, H. J. et al. (2006b): Do cisgenic plants warrant less stringent oversight? In: *Nat Biotechnol* 24(7):753.
- Schubert, C. (2006): Can biofuels finally take center stage? In: *Nat Biotechnol* 24:777–784.
- Schuhmacher, K.-D. (2006): Zur Bedeutung gentechnisch veränderter Futtermittel in der EU. Toepfer International. Unter: www.milchindustrie.de/download/de/infos/fakten_zur_milch/gentechnik_futtermittel/futtermittel_schumacher_toepfer_stand_2006 [02.03.2009].
- Séralini, G. E. et al. (2007): New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. In: *Arch Environ Contam Toxicol* 52:596–602.
- Shendure, J./Ji, H. (2008): Next-generation DNA sequencing. In: *Nat Biotechnol* 26(10):1135–1145.
- Sinclair, T. R. et al. (2004): Crop transformation and the challenge to increase yield potential. In: *Trends Plant Sci* 9:70–75.
- Skorupinski, B. (2004): Gentechnik und ökologische Schäden als Gegenstand der Risikoforschung und partizipativer Technikfolgenabschätzung. Stand und Perspektiven. In: Potthast, T. (Hrsg.): *Ökologische Schäden. Begriffliche, methodologische und ethische Aspekte*. Frankfurt a. M.
- Slade, A. J./Knauf, V. C. (2005): TILLING moves beyond functional genomics into crop improvement. In: *Transgenic Res* 14(2):109–115.
- Statistisches Bundesamt (2008): Nachhaltige Entwicklung in Deutschland, Indikatorenbericht. Wiesbaden. Unter: www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/UmweltoekonomischeGesamtrechnungen/Indikatorenbericht2008,property=file.pdf [02.03.2009].
- Stirn, S. (2007): Grundsätze der Abschätzung möglicher gesundheitlicher Wirkungen gentechnisch veränderter Organismen. Gutachten im Auftrag der Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften. Unter: www.gentechnologiebericht.de [02.03.2009].
- SZ (2008) = *Süddeutsche Zeitung*: Meinungsfreiheit schützt den Begriff „Gen-Milch“. 11.03.2008. Unter: www.sueddeutsche.de/wirtschaft/artikel/424/162970 [20.04.2008].
- Till, B. J. et al. (2007): Discovery of chemically induced mutations in rice by TILLING. In: *BMC Plant Biol* 7:19.
- Tiwari, S. et al. (2009): Plants as bioreactors for the production of vaccine antigens. In: *Biotechnol Adv* 27(4):449–467.

Traavik, T./Heinemann, J. (2005): Unterbliebene Gesundheitsforschung. Ein Einblick in die Arbeitsweise der Wissenschaft. In: Grössler, M. (Hrsg.): Gefahr Gentechnik. Neumarkt/Österreich:245–253.

Transgen (2008): GVO-Überwachung. Ergebnisse bundesweit. Unter: www.transgen.de/lebensmittel/ueberwachung/688.doku.html [02.03.2009].

Trapnell, C./Salzberg, S. L. (2009): How to map billions of short reads onto genomes. In: *Nat Biotechnol* 27(5):455–457.

Ülker, B. et al., (2008): T-DNA-mediated transfer of *Agrobacterium tumefaciens* chromosomal DNA into plants. In: *Nat Biotechnol* 26:1015–1017.

van den Daele, W. (1996): Grüne Gentechnik im Widerstreit. Modell einer partizipativen Technikfolgenabschätzung zum Einsatz transgener herbizidresistenter Pflanzen. Weinheim.

Vézina, L. P. (2009): Transient co-expression for fast and high-yield production of antibodies with human-like N-glycans in plants. In: *Plant Biotechnol J* 7:442–455.

Vertès, A. A. et al. (2006): Implementing biofuels on a global scale. In: *Nat Biotechnol* 24:761–764.

Villas-Boas, S. G. et al. (2005): Mass spectrometry in metabolome analysis. In: *Mass Spectrom Rev* 24(5):613–646.

Voinnet, O. (2009): Origin, biogenesis, and activity of plant microRNAs. In: *Cell* 136(4):669–687.

Weise, A. et al. (2006): Use of *Physcomitrella patens* actin 5' regions for high transgene expression. Importance of 5' introns. In: *Appl Microbiol Biotechnol* 70(3):337–345.

Xin, Z. et al. (2008): Applying genotyping (TILLING) and phenotyping analyses to elucidate gene function in a chemically induced sorghum mutant population. In: *BMC Plant Biol* 8:103.

Zarzer, B. (2006): Einfach GEN:ial. Die grüne Gentechnik. Chancen, Risiken und Profite. Hannover.

6. Querschnitt Grundlagenforschung: Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Technik

Bannister, A. J./Kouzarides, T. (2004): Histone methylation. Recognizing the methyl mark. In: *Methods Enzymol* 376:269–288.

Baulcombe, D. (2004): RNA silencing in plants. In: *Nature* 431(7006):356–363.

Bernstein, B. E. et al. (2006): A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. In: *Cell* 125(2):315–326.

- Casadesus, J./Low, D. (2006): Epigenetic gene regulation in the bacterial world. In: *Microbiol Mol Biol Rev* 70(3):830–856.
- Chi, A. S./Bernstein, B. E. (2009): Developmental biology. Pluripotent chromatin state. In: *Science* 323(5911):220–221.
- Clerc, P./Avner, P. (2006): Random X-chromosome inactivation. Skewing lessons for mice and men. In: *Curr Opin Genet Dev* 16(3):246–253.
- Corpet, A./Almouzni, G. (2009): Making copies of chromatin. The challenge of nucleosomal organization and epigenetic information. In: *Trends Cell Biol* 19(1):29–34.
- Cubas, P. et al. (1999): An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry. In: *Nature* 401(6749):157–161.
- Erdmann, V. A. et al. (2008): RNA-Technologien. In: *J Verbr Lebensm* 3 Supplement 1:49–63.
- Erdmann, V.A. et al. (Hrsg.) (2006): *RNA Towards Medicine. Handbook of Experimental Pharmacology. Volume 173.* Berlin.
- Fulci, V./Macino, G. (2007): Quelling. Post-transcriptional gene silencing guided by small RNAs in *Neurospora crassa*. In: *Curr Opin Microbiol* 10(2):199–203.
- Gehring, M. et al. (2009): DNA demethylation by DNA repair. In: *Trends Genet*, Volume 25, Issue 2: 82–90.
- Goldberg, A. D. et al. (2007): Epigenetics. A landscape takes shape. In: *Cell* 128(4):635–638.
- Greely, H. T. (2007): The uneasy ethical and legal underpinnings of large-scale genomic biobanks. In: *Annu Rev Genomics Hum Genet* 8:343–364.
- Henderson, I. R./Jacobsen, S. E. (2007): Epigenetic inheritance in plants. In: *Nature* 447(7143):418–424.
- Kidd, J. M. et al. (2008): Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes. In: *Nature* 453:56–64.
- Kouzarides, T. (2007): Chromatin modifications and their function. In: *Cell* 128(4):693–705.
- Kubicek, S. et al. (2006): The role of histone modifications in epigenetic transitions during normal and perturbed development. In: *Ernst Schering Res Found Workshop*(57):1–27.
- Lewin, B. (1998): The mystique of epigenetics. In: *Cell* 93(3):301–303.

- Linhart, H. G. et al. (2007):** Dnmt3b promotes tumorigenesis in vivo by gene-specific de novo methylation and transcriptional silencing. In: *Genes Dev* 21(23):3110–3122.
- Maleszka, R. (2008):** Epigenetic integration of environmental and genomic signals in honey bees. The critical interplay of nutritional, brain and reproductive networks. In: *Epigenetics* 3(4):188–192.
- Meissner, A. et al. (2008):** Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. In: *Nature* 454(7205):766–770.
- Mikkelsen, T. S. et al. (2007):** Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. In: *Nature* 448(7153):553–560.
- Mikkelsen, T. S. et al. (2008):** Dissecting direct reprogramming through integrative genomic analysis. In: *Nature* 454(7200):49–55.
- Morgan, H. D. et al. (2005):** Epigenetic reprogramming in mammals. In: *Hum Mol Genet* 14 Spec No 1:R47–58.
- Reik, W. (2007):** Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. In: *Nature* 447(7143):425–432.
- Ropers, H. H. (2007):** New perspectives for the elucidation of genetic disorders. In: *Am J Hum Genet* 81:199–207.
- Russo, V. E. A. et al. (1996):** Epigenetic mechanisms of gene regulation. Vol. 32. Cold Spring Harbour.
- Taverna, S. D. et al. (2007):** How chromatin-binding modules interpret histone modifications. Lessons from professional pocket pickers. In: *Nat Struct Mol Biol* 14(11):1025–1040.
- Varga-Weisz, P. D./Becker, P. B. (2006):** Regulation of higher-order chromatin structures by nucleosome-remodelling factors. In: *Curr Opin Genet Dev* 16(2):151–156.
- Wang, Y. et al. (2006):** Functional CpG methylation system in a social insect. In: *Science* 314(5799):645–647.
- Wheeler, D. A. et al. (2008):** The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. In: *Nature* 452:819–820.
- Whitcomb, S. J. et al. (2007):** Polycomb Group proteins. An evolutionary perspective. In: *Trends Genet* 23(10):494–502.
- Whitelaw, N. C./Whitelaw, E. (2006):** How lifetimes shape epigenotype within and across generations. In: *Hum Mol Genet* 15 Spec No 2:R131–137.

Youngson, N. A./Whitelaw, E. (2008): Transgenerational epigenetic effects. In: *Annu Rev Genomics Hum Genet* 9:233–257.

Zheng, X. et al. (2008): ROS3 is an RNA-binding protein required for DNA demethylation in *Arabidopsis*. In: *Nature* 455(7217):1259–1262.

7. Querschnitt Ethik:

Argumentative Dimensionen in der ethischen Bewertung der Gentechnologie

Altner, G. (1991): *Naturvergessenheit*. Darmstadt.

aus der Au, C. (2008): Was dem einen seine Natur, ist dem anderen die Manipulation. Über den Gebrauch des Begriffs der „Natur“ in der Debatte über die Grüne Gentechnik. In: Busch, R. J./Prütz, G. (Hrsg.): *Biotechnologie in gesellschaftlicher Deutung*. München:21–27.

Balzer, P. et al. (1998): Menschenwürde vs. Würde der Kreatur. Begriffsbestimmung, Gentechnik, Ethikkommissionen. München.

Baranzke, H. (2006): Heiligkeit des Lebens. Eine Spurensuche. In: Hilpert, K./Mieth, D. (Hrsg.): *Kriterien biomedizinischer Ethik. Theologische Beiträge zum gesellschaftlichen Diskurs*. Freiburg (Br.):87–111.

Baranzke, H. (2008): Wozu brauchen Pflanzen Würde? Eine Anfrage aus Kantischer Perspektive. In: Odparlik, S. et al. (Hrsg.): *Wie die Würde gedeiht. Pflanzen in der Bioethik*. München:39–60.

Bauer, M. W. (2001): Risiko oder Ethik? Vergleichendes zur Öffentlichkeit der Gentechnik. In: Weber, M./Hoyningen-Huene, P. (Hrsg.): *Ethische Probleme in den Biowissenschaften*. Heidelberg:147–165.

Bayertz, K. (1991): Drei Typen ethischer Argumentation. In: Sass, H.-M. (Hrsg.): *Genomanalyse und Gentherapie. Ethische Herausforderungen in der Humanmedizin*. Heidelberg:291–316.

Birnbacher, D. (2001): Wo beginnt die Menschenwürde. Therapeutisches Klonen von Embryonen. In: *Universitas* 56:398–401.

Birnbacher, D. (2004): Menschenwürde. Abwägbar oder unabwägbar? In: Kettner, M. (Hrsg.): *Biomedizin und Menschenwürde*. Frankfurt a. M.:249–271.

Birnbacher, D. (2006): *Natürlichkeit*. Berlin.

Birnbacher, D. (2008): Was leistet die „Natur des Menschen“ für die ethische Orientierung? In: Maio, G. et al. (Hrsg.): *Mensch ohne Maß? Reichweite und Grenzen anthropologischer Argumente in der biomedizinischen Ethik*. Freiburg (Br.)/München:58–78.

- Böhme, G. (1992):** Natürlich Natur. Über Natur im Zeitalter ihrer technischen Reproduzierbarkeit. Frankfurt a. M.
- Bostrom, N. (2008):** Dignity and Enhancement. In: President's Council on Bioethics (Hrsg.): Human Dignity and Bioethics. Washington:173–207.
- Bostrom, N./Sandberg, A. (2007):** The Wisdom of Nature. An Evolutionary Heuristic for Human Enhancement In: Savulescu, J./Bostrom, N. (Hrsg.): Forthcoming in Enhancing Humans. Oxford. Unter: <http://www.nickbostrom.com/evolution.pdf> [19.03. 2009].
- Braun, K. (2004):** Die besten Gründe für eine kategorische Auffassung der Menschenwürde. In: Kettner, M. (Hrsg.): Biomedizin und Menschenwürde. Frankfurt a. M.:81–99.
- Breßler, H.-P. (1997):** Ethische Probleme der Mensch-Tier-Beziehung. Eine Untersuchung philosophischer Positionen des 20. Jahrhunderts zum Tierschutz. Frankfurt a. M.:191.
- Busch, R. et al. (Hrsg.) (2002):** Grüne Gentechnik. Ein Bewertungsmodell. München.
- Clarke, St./Roache, R. (2008):** Human Enhancement, Intuition, and the Wisdom of Reflecting on Repugnance. In: Knoepffler, N. (Hrsg.): Enhancement. Freiburg (Br.), im Erscheinen.
- den Hartogh, G. (1993):** The Slippery Slope argument. In: Kuhse, H./Singer, P. (Hrsg.): A Companion to Bioethics. Oxford:280–290.
- Dooley, D. et al. (2003):** The Ethics of New Reproductive Technologies. New York/Oxford.
- Döring, M./Nerlich, B. (2004):** Stammzellen-Kulturen. Die kommunikativen und kognitiven Dimensionen der deutschen und englischen Stammzellendebatte. In: Zeitschrift für Biopolitik 2/2004:17–29.
- Düwell, M. (2003):** Klonen. Dimensionen ethischer Reflexion. In: Lanzerath, D./Honnefelder, L. (Hrsg.): Klonen in biomedizinischer Forschung und Reproduktion. Wissenschaftliche Aspekte. Ethische, rechtliche und gesellschaftliche Grenzen. Bonn:79–88.
- Düwell, M. (2008):** „Begründung“ in der (Bio-) Ethik und der moralische Pluralismus. In: Brand, C. et al. (Hrsg.): Wie funktioniert Bioethik? Paderborn:27–51.
- Düwell, M./Steigleder, K. (Hrsg.) (2003):** Bioethik. Eine Einführung. Frankfurt a. M.
- Eberle, E. J. (2002):** Dignity and liberty. Constitutional visions in Germany and the United States. Westport.
- Eisner, M. (1998):** Gentechnologie und gesellschaftliche Moral. In: Bio World 1/1998:28–31.

EKAH (2000) = Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich: Stellungnahme zur französischen Version des Art. 120 BV. Bern.

EKAH (2008) = Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich: Die Würde der Kreatur bei Pflanzen. Die moralische Berücksichtigung von Pflanzen um ihrer selbst willen. Bern.

Fenner, D. (2007): Menschenwürde. Eine „Leerformel“? Das Konzept „Menschenwürde“ in der Bioethik. In: Allgemeine Zeitschrift für Philosophie, Jg. 32 H. 2:137–156.

Forschner, M. (1998): Über das Handeln im Einklang mit der Natur. Grundlagen ethischer Verständigung. Darmstadt.

Gelernter, D. (2008): The Irreducibly Religious Character of Human Dignity. In: The President's Council on Bioethics (Hrsg.): Human Dignity and Bioethics. Washington, D.C. Unter: www.bioethics.gov/reports/human_dignity/index.html [19. 03. 2009].

Gerhardt, V. (2004): Geworden oder gemacht? Jürgen Habermas und die Gentechnologie. In: Kettner, M. (Hrsg.): Biomedizin und Menschenwürde. Frankfurt a. M.:272–290.

Govier, T. (2005): What's wrong with Slippery Slope Arguments. In: Canadian Journal of Philosophy, Vol. XII (2):303–315.

Gregorowius, D. (2008): Landwirtschaft im Spannungsfeld zwischen Natürlichkeit und Künstlichkeit. In: Zeitschrift für evangelische Ethik, Jg. 52, H. 2:104–118.

Habermas, J. (2002): Die Zukunft der menschlichen Natur. Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik? Frankfurt a. M.

Häyry, M. (2003): Deeply Felt Disgust. A Devlinian Ojection to Cloning Humans. In: Almond, B./Parker, M. (Hrsg.): Ethical Issues in the New Genetics. Are Genes Us? Hants:55–67.

Heinemann, G. (2006): Aristoteles und die Unverfügbarkeit der „Natur“. In: Köchy, K./Norwig, M. (Hrsg.): Umwelt-Handeln. Zum Zusammenhang von Naturphilosophie und Umweltethik. Freiburg (Br.)/München:167–205.

Heinemann, T. (2006): Normen und Nutzen bei der ethischen Beurteilung der Klonierung von menschlichen Embryonen. In: Hoffmann, T. S./Schweidler, W. (Hrsg.): Normkultur versus Nutzenkultur. Über kulturelle Kontexte von Bioethik und Biorecht. Berlin:189–219.

Heinrichs, B. (2007): Ethische Aspekte der Regulierung prädiktiver genetischer Tests. In: Schmidtke, J. et al. (Hrsg.): Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung. Limburg:165–178.

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

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

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

Irrgang, B. (2005): Ethik der Gen- und neuen Biotechnologie. In: Nida-Rümelin, J. (Hrsg.): Angewandte Ethik. Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung. Ein Handbuch. Stuttgart:648–689.

Janich, P./Weingarten, M. (2002): Verantwortung ohne Verständnis? Wie die Ethikdebatte zur Gentechnik von deren Wissenschaftstheorie abhängt. In: Journal for General Philosophy of Science 33:85–120.

Jonas, H. (1979): Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation. Stuttgart.

Jonas, H. (1985): Laßt uns einen Menschen klonieren. In: Jonas, H. (Hrsg.): Technik – Medizin – Ethik. Frankfurt a. M.

Karafyllis, N. C. (2006): Die Physis und ihre Repräsentationen als Konzepte für Umwelthandeln. In: Köchy, K./Norwig, M. (Hrsg.): Umwelt-Handeln. Zum Zusammenhang von Naturphilosophie und Umweltethik. Freiburg (Br.)/München:129–164.

Kass, L. R. (2002): Life, liberty, and the defence of dignity. The challenge for bioethics. San Francisco.

Knoepffler, N. (2004): Menschenwürde in der Bioethik. Berlin.

Köchy, K. (2006): Gentechnische Manipulation und die Naturwüchsigkeit des Menschen. In: Sorgner, S. L. et al. (Hrsg.): Eugenik und die Zukunft. Freiburg (Br.):71–84.

Köchy, K. (2008): Kontextualistische Bioethik. Zur Rolle von biowissenschaftlichen Fakten bei bioethischen Fragen. In: Zichy, M./Grimm, H. (Hrsg.): Zur Methodenreflexion der anwendungsorientierten Moralphilosophie. Berlin/New York:153–184.

Kockelkoren, P. (2002): Pflanzenwürdiges Leben. Vom pflanzlichem und pflanzenwürdigem Leben. In: Hohlfeld, R. (Hrsg.): Leitbilder und Wege von Pflanzenzucht und Landbau in der modernen Industriegesellschaft. Berlin:201–218.

Krantz, S. (2002): Refuting Peter Singer's ethical theory. The importance of human dignity. Westport.

- Kreß, H. (2003):** Medizinische Ethik. Kulturelle Grundlagen und ethische Wertkonflikte heutiger Medizin. Stuttgart.
- Kuhlmann, A. (2004):** Wunschkinder aus dem Labor? Selektive Fortpflanzung und das Instrumentalisierungsverbot. In: Kettner, M. (Hrsg.): Biomedizin und Menschenwürde. Frankfurt a. M.:172–187.
- Kuhse, H. (Hrsg.) (2002):** Unsanctifying Human Life. Blackwell.
- Kunzmann, P. (2007a):** Die Würde des Tieres. Zwischen Leerformel und Prinzip. Freiburg (Br.).
- Kunzmann, P. (2007b):** „Ethik des Zaunes“ und „Ethik der Waage“. Argumentationstypen in der Bioethik. In: Politische Studien der Hanns-Seidel-Stiftung 412. März/April 2007:76–85.
- Löwer, W. (2001):** Tierschutz als Staatsziel. Rechtliche Aspekte. In: Thiele, F. (Hrsg.): Tierschutz als Staatsziel. Bad Neuenahr-Ahrweiler:31–50.
- Mieth, D. (2008):** Ethik der Bioethik am Menschen in christlicher Sicht. Mit einem Blick auf die Debatte über embryonale Stammzellen. In: Brand, C. et al. (Hrsg.): Wie funktioniert Bioethik? Paderborn:155–176.
- Müller, O. (2008):** Der Mensch und seine Stellung zu seiner eigenen Natur. Zum Status anthropologischer Argumente in der bioethischen Debatte. In: Maio, G. (Hrsg.): Mensch ohne Maß? Reichweite und Grenzen anthropologischer Argumente in der biomedizinischen Ethik. Freiburg (Br.)/München:15–57.
- Müller-Röber, B. et al. (2007):** Grüne Gentechnologie. Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Wirtschaft. Limburg.
- Nerlich, B. (2005):** A River Runs Through it. How the discourse metaphor crossing the Rubicon structured the debate about human embryonic stem cells in Germany and (not) the UK. In: Metaphorik.de 2005/8. Unter: <http://www.metaphorik.de/08/nerlich.htm> [19.03. 2008].
- Neumann, U. (2004):** Die Menschenwürde als Menschenbürde – oder wie man ein Recht gegen den Berechtigten wendet. In: Kettner, M. (Hrsg.): Biomedizin und Menschenwürde. Frankfurt a. M.:42–62.
- Pothast, T. (2008):** Bioethik als inter- und transdisziplinäre Unternehmung. In: Brand, C. et al. (Hrsg.): Wie funktioniert Bioethik? Paderborn:255–277.
- Prätorius, I./Saladin, P. (1996):** Die Würde der Kreatur (Art. 24novies Abs. 3 BV). (Schriftenreihe Umwelt, Nr. 260). Bern.
- Reiss, M. J./Straughan, R. (1996):** Improving nature? The science and the ethics of genetic engineering. Cambridge.

- Reyer, J. (2006):** Pädagogik in einer eugenisierten Gesellschaft. In: Sorgner, S. L. (Hrsg.): Eugenik und die Zukunft. Freiburg (Br.):177–199.
- Richter, D. (2003):** The Fear of Playing God. In: Almond, B./Parker, M. (Hrsg.): Ethical Issues in the New Genetics. Are Genes Us? Hants:47–53.
- Runtenberg, C. (1997):** Argumentationen im Kontext angewandter Ethik. Das Beispiel Gentechnologie. In: Herold, N./Mischer, S. (Hrsg.): Philosophie. Studium, Text und Argument. Münster:179–195.
- Runtenberg, C. (2001):** Didaktische Ansätze einer Ethik der Gentechnik. Produktionorientierte Verfahren im Unterricht über die ethischen Probleme der Gentechnik. München/Freiburg (Br.).
- Sandel, M. J. (2004):** The Case Against Perfection. The Atlantic Monthly Vol. 293, No. 3. Unter: www.catholiceducation.org/articles/medical_ethics/me0056.html [29.01. 2009].
- Schiemann, G. (1996):** Traditionslinien der Naturphilosophie. In: Schiemann, G. (Hrsg.): Was ist Natur? Klassische Texte zur Naturphilosophie. München:10–46.
- Schmidtke, J. et al. (Hrsg.) (2007):** Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung. Limburg.
- Schramme, T. (2002):** Natürlichkeit als Wert. In: Analyse & Kritik 24/2002:249–271.
- Schweidler, W. (2008):** Das Uneinholbare. Beiträge zu einer indirekten Metaphysik. München/Freiburg (Br.).
- Siep, L. (2004):** Konkrete Ethik. Grundlagen der Natur- und Kulturtechnik. Frankfurt a. M.
- Singer, P. (2005):** Ethics and Intuitions. In: J Ethics 9:331–325.
- Sloterdijk, P. (1999):** Regeln für den Menschenpark. Ein Antwortschreiben zu Heideggers Brief über den Humanismus. Frankfurt a. M.
- Spaemann, R. (1987):** Über den Begriff der Menschenwürde. In: Spaemann, R. (Hrsg.): Das Natürliche und das Vernünftige. Essays zur Anthropologie. München/Zürich:77–106.
- Takala, T. (2003):** The Child's Right to an Open Future and Modern Genetics. In: Almond, B./Parker, M. (Hrsg.): Ethical Issues in the New Genetics. Are Genes Us? Hants:39–46.
- Thomalla, K. (2007):** Bedeutung und Grenzen der Habermas'schen Religionsphilosophie. In: Schweidler, W. (Hrsg.): Postsäkulare Gesellschaft. Perspektiven interdisziplinärer Forschung. Freiburg/München:115–147.
- Tugendhat, E. (2008):** Über die normative Begründung von Bioethik. In: Brand, C. et al. (Hrsg.): Wie funktioniert Bioethik? Paderborn:143–151.

- van den Daele, W. (2000):** Die Natürlichkeit des Menschen als Kriterium und Schranke technischer Eingriffe. In: *Wechselwirkung Juni/August 2000*:24–31.
- van den Daele, W. (2004):** Moderne Tabus. Zum Verbot des Klonens von Menschen. In: Schreiber, H. P. (Hrsg.): *Biomedizin und Ethik. Praxis – Recht – Moral*. Basel:77–83.
- van den Daele, W. (2005a):** Soziologische Aufklärung zur Biopolitik. In: *Biopolitik. Leviathan Sonderheft 23/2005*:7–43.
- van den Daele, W. (2005b):** Vorgeburtliche Selektion. Ist die Pränataldiagnostik behindertenfeindlich. In: *Biopolitik. Leviathan Sonderheft 23/2005*:97–122.
- von der Pfordten, D. (2007):** Tierwürde nach Analogie der Menschenwürde? In: Odparlik, S./Kunzmann, P. (Hrsg.): *Eine Würde für alle Lebewesen?* München:119–141.
- Weber-Hassemer, K. (2006):** Argumentationstypen in der bioethischen Diskussion. In: Hoffmann, T. S./Schweidler, W. (Hrsg.): *Normkultur versus Nutzenkultur. Über kulturelle Kontexte von Bioethik und Biorecht*. Berlin:173–187.
- Wenzel, G. (2008):** Experten in der Grünen Gentechnik. Wie unabhängig sind sie? In: Busch, R. J./Prütz, G. (Hrsg.): *Biotechnologie in gesellschaftlicher Deutung*. München:239–247.
- Werner, M. H. (2004):** Menschenwürde in der bioethischen Debatte. Eine Diskurstopologie. In: Kettner, M. (Hrsg.): *Biomedizin und Menschenwürde*. Frankfurt a. M.:191–220.
- Wetz, F. J. (2004):** Menschenwürde als Opium fürs Volk. Der Wertstatus von Embryonen. In: Kettner, M. (Hrsg.): *Biomedizin und Menschenwürde*. Frankfurt a. M.:221–248.
- Williams, B. (1995):** *Making sense of humanity and other philosophical papers 1982–1993*. Cambridge.
- Winnacker, E.-L. et al. (2002):** *Gentechnik. Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung*. München.
- Wobus, A. M. et al. (2006):** *Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland*. München:141–164.
- Woopen, C. (2002):** Fortpflanzung zwischen Natürlichkeit und Künstlichkeit. Zur ethischen und anthropologischen Bedeutung individueller Anfangsbedingungen. In: *Reproduktionsmedizin 5*: 233–240.
- Woopen, C. (2008):** Die „Natur des Menschen“ als Maßstab für die Reproduktionsmedizin. In: Maio, G. et al. (Hrsg.): *Mensch ohne Maß? Reichweite und Grenzen anthropologischer Argumente in der biomedizinischen Ethik*. Freiburg/München:288–302.

8.2 Abbildungen und Tabellen

1. Einleitung: Gentechnologie in Deutschland

| | | |
|-------------|--|----|
| Abbildung 1 | Schema für die Darstellung der Leitdimensionen und Problemfelder | 21 |
|-------------|--|----|

2. Themenbereich Stammzellen: Pluripotente humane Stammzellen

| | | |
|-------------|---|----|
| Abbildung 1 | Übersicht der Problemfelder im Spannungsfeld der Leitdimensionen | 56 |
| Abbildung 2 | Anzahl der in Deutschland erteilten Genehmigungen auf Import und/oder Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen | 75 |
| Abbildung 3 | Anzahl und Herkunft der zur Einfuhr nach und Verwendung in Deutschland genehmigten hES-Zell-Linien | 78 |
| Abbildung 4 | Publikationen über alternative Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien im Jahresvergleich | 82 |
| Abbildung 5 | Anzahl der Proof of Concept-Studien im Tiermodell unter Nutzung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen im Jahresvergleich | 99 |
| Tabelle 1 | Problemfelder der Stammzellforschung in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung | 57 |
| Tabelle 2 | Anzahl der Publikationen und Institutionen auf dem Gebiet der hES-Zell-Forschung im internationalen Vergleich | 66 |
| Tabelle 3 | Nationale und internationale Stammzellnetzwerke | 68 |
| Tabelle 4 | Anzahl der hES-Linien weltweit | 70 |
| Tabelle 5 | Anzahl der hES-Zell-Linien in internationalen und nationalen Registern | 72 |
| Tabelle 6 | Übersicht über hES-Zell-Linien in internationalen und nationalen Registern | 74 |
| Tabelle 7 | Genehmigte Forschungsprojekte mit humanen embryonalen Stammzellen in Deutschland | 76 |
| Tabelle 8 | Häufigkeit der genehmigten hES-Zell-Linien in deutschen Forschungsprojekten | 79 |
| Tabelle 9 | Alternative Verfahren zur Etablierung pluripotenter humaner Stammzell-Linien | 81 |
| Tabelle 10 | Pluripotente humane Zell-Linien, die nach alternativen Verfahren etabliert wurden | 84 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabelle 11 | Anzahl der für die Herstellung von hES-Zell-Linien verwendeten menschlichen Embryonen | 89 |
| Tabelle 12 | Proof of Concept-Studien im Tiermodell unter Nutzung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen (Übersicht) | 94 |
| Tabelle 13 | Proof of Concept-Studien im Tiermodell unter Nutzung von aus hES-Zellen abgeleiteten Zellen (gesamte Angaben) | 95 |
| Tabelle 14 | Publikationen zum Einsatz von hES-Zellen in der Pharmakologie und Toxikologie | 100 |
| Tabelle 15 | Krankheitsspezifische hES-Zell-Linien | 102 |
| Tabelle 16 | Krankheitsspezifische iPS-Zell-Linien | 104 |

3. Themenbereich Gendiagnostik: Molekulargenetische Diagnostik in der Humanmedizin

| | | |
|--------------|---|-----|
| Abbildung 1 | Globale Übersicht von Biobanken | 123 |
| Abbildung 2 | Algorithmus für die Entscheidungsfindung zur genetischen Diagnostik bei sehr seltenen Krankheiten | 127 |
| Abbildung 3 | Problemfelder im Bereich der Gendiagnostik | 132 |
| Abbildung 4 | Anzahl der Einrichtungen, die Gentests durchführen | 141 |
| Abbildung 5 | Geldgeber von Autoren in Deutschland (in %) | 146 |
| Abbildung 6 | Anzahl der Erstautoren nach Herkunftsländern im Jahresvergleich | 148 |
| Abbildung 7 | Erstautoren gemessen am Bruttonationaleinkommen (BNE) der Herkunftsländer im Jahresvergleich | 149 |
| Abbildung 8 | Zahl der gefundenen Assoziationen zwischen SNPs und komplexen Krankheiten | 151 |
| Abbildung 9 | Anzahl akkreditierter medizinischer Laboratorien im Fachgebiet Humangenetik | 156 |
| Abbildung 10 | Situation von im Fachgebiet Humangenetik akkreditierten Laboratorien in Deutschland | 156 |
| Abbildung 11 | Anzahl akkreditierter medizinischer Laboratorien in verschiedenen europäischen Ländern | 157 |
| Abbildung 12 | Anzahl der Ringversuche (nach durchführender Organisation) | 159 |
| Abbildung 13 | Anzahl der Ringversuche (nach Kategorie) | 160 |

| | | |
|--------------|---|-----|
| Abbildung 14 | Anzahl der Ringversuche (nach Zahl der teilnehmenden Institutionen) | 161 |
| Abbildung 15 | Zeitspanne zwischen Beratung und Absendung der Proben (in %) | 163 |
| Tabelle 1 | Anzahl unterschiedlicher Mutationen, die in der „Human Gene Mutation Database“ aufgeführt sind | 114 |
| Tabelle 2 | Typen und mögliche Anwendungsformen (molekular)genetischer Diagnostik | 124 |
| Tabelle 3 | Liste von Krankheiten, für die Indikationskriterien für genetische Diagnostik verabschiedet wurden bzw. in Bearbeitung sind | 126 |
| Tabelle 4 | Problemfelder zur genetischen Diagnostik in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung | 133 |
| Tabelle 5 | Überblick über genetisch (mit-)bedingte Krankheiten | 143 |
| Tabelle 6 | Zahl und Ergebnisse der durchgeführten PID in Europa | 144 |
| Tabelle 7 | Zahl der identifizierten Gene mit Krankheitswert | 145 |
| Tabelle 8 | Geldgeber von Autoren in Deutschland | 146 |
| Tabelle 9 | Zahl der gefundenen Assoziationen zwischen SNPs und komplexen Krankheiten | 150 |
| Tabelle 10 | Erwartungen an die genetische Beratung | 152 |
| Tabelle 11 | Zufriedenheit mit der genetischen Beratung | 153 |
| Tabelle 12 | Überzählige Embryonen als Folge der PID (in Europa) | 154 |
| Tabelle 13 | Anzahl der Ringversuche (nach Jahren) | 158 |
| Tabelle 14 | Anzahl der Beratungsfälle (Stichprobe, nach Berufsgruppen) | 162 |
| Tabelle 15 | Zahl der in der genetischen Beratung Tätigen (Stichprobe) | 163 |

4. Themenbereich Gentherapie: Somatische Gentherapie

| | | |
|-------------|--|-----|
| Abbildung 1 | Informationsfluss in der Zelle | 170 |
| Abbildung 2 | Baupläne von Viren und viralen Vektoren | 174 |
| Abbildung 3 | Techniken des „vector targeting“ | 176 |
| Abbildung 4 | Indikationen für gentherapeutische Studien | 180 |
| Abbildung 5 | Problemfelder im Bereich der Gentherapie | 199 |

| | | |
|--------------|--|-----|
| Abbildung 6 | Bewertung der Gentherapie in Deutschland | 208 |
| Abbildung 7 | Grad der Unterstützung der Gentherapie in Deutschland | 210 |
| Abbildung 8 | Unterstützung der Gentherapie in Deutschland und Europa | 210 |
| Abbildung 9 | Publikationsleistungen im internationalen Vergleich | 211 |
| Abbildung 10 | Nationale Publikationsleistung im europäischen Vergleich | 212 |
| Abbildung 11 | Absolute Zahl der Publikationen | 213 |
| Abbildung 12 | Wissenschaftliche Einrichtungen/Forschergruppen im Bereich der Gentherapie in Deutschland | 214 |
| Abbildung 13 | Förderung von EU-Projekten mit deutscher Beteiligung im Bereich der Gentherapie (nach Jahren) | 217 |
| Abbildung 14 | Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland (nach Phasen) | 220 |
| Abbildung 15 | Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland (national/ mit deutscher Beteiligung) | 220 |
| Abbildung 16 | Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland (multizentrisch/monozentrisch) | 221 |
| Abbildung 17 | Anzahl der weltweit durchgeführten Gentherapiestudien seit 1998 | 221 |
| Abbildung 18 | Verteilung von Gentransferstudien nach Phasen (international) | 222 |
| Abbildung 19 | Kontinentale Verteilung von klinischen Gentransferstudien | 222 |
| Abbildung 20 | Verteilung klinischer Studien in Europa | 223 |
| Abbildung 21 | Indikationen für gentherapeutische Studien (national) | 225 |
| Abbildung 22 | Indikationen für gentherapeutische Studien (international) | 225 |
| Abbildung 23 | Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (national) | 227 |
| Abbildung 24 | Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (international) | 227 |
| Abbildung 25 | Patentanmeldungen nach IPC-Klassifikation im Bereich der Gentherapie beim Deutschen Patentamt | 230 |
| Abbildung 26 | Patentanmeldende Institutionen im Bereich der Gentherapie | 230 |
| Abbildung 27 | Auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitende Firmen (F&E, Produktion) | 232 |

| | | |
|--------------|---|-----|
| Abbildung 28 | Auf dem Gebiet der Genterapie arbeitende Firmen (nach Anzahl der Mitarbeiter) | 232 |
| Abbildung 29 | Kommerziell Beschäftigte im Bereich der Genterapie in Deutschland | 234 |
| Abbildung 30 | Kommerzielle und nichtkommerzielle Anbieter von Vektoren in der EU | 235 |
| Tabelle 1 | Eigenschaften von viralen Vektoren, die häufig in Genterapiestudien verwendet werden | 174 |
| Tabelle 2 | X-SCID Genterapiestudien: Details zum Auftreten der T-Zell-Leukämien | 195 |
| Tabelle 3 | Problemfelder zur Genterapie in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung | 200 |
| Tabelle 4 | Öffentliche Förderung für Genterapie in Deutschland | 216 |
| Tabelle 5 | Förderung von EU-Projekten mit deutscher Beteiligung im Bereich der Genterapie | 218 |
| Tabelle 6 | Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentransferarzneimittel in Deutschland (nach Phasen) | 228 |

5. Themenbereich grüne Gentechnologie: Pflanzenzüchtung und Agrarwirtschaft

| | | |
|--------------|---|-----|
| Abbildung 1 | Veränderung pflanzlicher Genome durch Smart Breeding und Gentransfer | 248 |
| Abbildung 2 | Cisgene Pflanzen: Native DNA-Transformation | 251 |
| Abbildung 3 | Zusammenspiel von klassischer Züchtung, Smart Breeding, Agrobiotechnologie | 252 |
| Abbildung 4 | Anbauflächen gentechnisch veränderter Pflanzen weltweit | 262 |
| Abbildung 5 | Problemfelder zur grünen Gentechnologie im Spannungsfeld der Leitdimensionen | 287 |
| Abbildung 6 | Anzahl der Freisetzungsversuche | 302 |
| Abbildung 7 | Umsatz gentechnisch veränderten Saatguts weltweit | 303 |
| Abbildung 8 | Aufwendungen des BMBF für die grüne Gentechnologie nach Jahren | 307 |
| Abbildung 9 | Öffentliche Forschungsaufwendungen des BMBF | 309 |
| Abbildung 10 | Patentanmeldungen nach IPC-Klassifikation im Bereich grüner Gentechnologie 2000–2006 | 312 |

| | | |
|--------------|---|-----|
| Abbildung 11 | Summe der Patentanmeldungen im Bereich grüner Gentechnologie 2000–2006 | 312 |
| Abbildung 12 | Anzahl der Patent-anmeldenden Unternehmen und öffentlichen Einrichtungen im Bereich grüner Gentechnologie 2000–2006 | 313 |
| Abbildung 13 | Öffentliche Ausgaben für die Risikoforschung im Bereich grüner Gentechnik 2000–2007 | 315 |
| Abbildung 14 | Anbauflächen einzelner Arten in Deutschland 2000–2008 | 318 |
| Abbildung 15 | Flächenanteile einzelner Arten an der landwirtschaftlichen Nutzfläche in Deutschland 2000–2008 | 319 |
| Abbildung 16 | Flächenanteil des Ökolandbaus an der gesamten landwirtschaftlichen Nutzfläche in Deutschland | 322 |
| Abbildung 17 | In der EU als Lebensmittel zugelassene gentechnisch veränderte Pflanzen | 332 |
| Abbildung 18 | In der EU als Futtermittel zugelassene gentechnisch veränderte Pflanzen | 332 |
| Abbildung 19 | In der EU als Futter- und Lebensmittel zugelassene gentechnisch veränderte Pflanzen differenziert nach Anbau und Einfuhr | 333 |
| Tabelle 1 | Problemfelder der grünen Gentechnologie in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung | 288 |
| Tabelle 2 | Anzahl der zugelassenen und nicht mehr gültigen Traits | 297 |
| Tabelle 3 | Anzahl der Traits in Freisetzungsversuchen | 299 |
| Tabelle 4 | Anzahl der Freisetzungsorte | 302 |
| Tabelle 5 | Flächenanteil gentechnisch veränderter Pflanzen an der weltweiten Anbaufläche | 304 |
| Tabelle 6 | Aufwendungen des BMBF für die grüne Gentechnologie nach Programmen | 307 |
| Tabelle 7 | Ausgaben zur Forschung und Entwicklung in Deutschland nach Ressorts | 308 |
| Tabelle 8 | Anteil gentechnisch veränderter Sorten an zugelassenen Sorten | 316 |
| Tabelle 9 | Flächenanteil gentechnisch veränderter Sorten an der landwirtschaftlichen Nutzfläche einer Kulturart | 321 |
| Tabelle 10 | Umfrageergebnisse zur Verbraucherakzeptanz der grünen Gentechnologie | 324 |
| Tabelle 11 | Kaufbereitschaft für Lebensmittel mit gentechnisch veränderten Inhaltsstoffen | 326 |

| | | |
|------------|--|-----|
| Tabelle 12 | „Gentechnikfreie“ Regionen | 328 |
| Tabelle 13 | Akzeptanz gentechnisch veränderter Pflanzen bei Landwirten | 330 |

6. Querschnitt Grundlagenforschung: Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Technik

| | | |
|-------------|--|-----|
| Abbildung 1 | Wissenschaftliche Voraussetzungen und Ziele für die Etablierung der RNA-Technologien | 355 |
| Abbildung 2 | Wirkweise von Antisense-Oligonucleotiden, Ribozymen und kurzen doppelsträngigen RNA Molekülen („small interfering RNAs“) | 358 |
| Tabelle 1 | Krankheiten und Merkmale für genomweite Assoziationsstudien (des Wellcome Trusts) | 353 |

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

| | | |
|-------------|--|-----|
| Abbildung 1 | Differenzierungen der ethischen Argumentationen der Gentechnologie | 394 |
| Abbildung 2 | Optionen eines genetischen Enhancements | 416 |

8.3 Beiträge und Gutachten

Die Autoren bedanken sich sehr herzlich für Beiträge, Gutachten und Hinweise.

PD Dr. Hildegard Büning (Deutsche Gesellschaft für Gentherapie/Universitätsklinikum Köln) – Expertise: „Gentherapie. Stand der Entwicklung“

Dr. Silke Domasch (Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin) – Recherche und Redaktion der Kapitel zur molekulargenetischen Diagnostik, Gentherapie und Ethik

Dr. Gabriele Dreier (Deutsches Register für somatische Gentransferstudien, Freiburg) – Indikatoren im Kapitel Gentherapie: Angaben zu klinischen Studien

Kai Drewes (Universitätsarchiv Braunschweig) – Indikatoren im Kapitel Gendiagnostik: Recherche OMIM-Datenbank

Dr. Ulrich Ehlers (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Berlin) – Indikatoren im Kapitel grüne Gentechnologie: Angaben zu Freisetzungsversuchen

Prof. Dr. Volker A. Erdmann (Freie Universität Berlin), Arnd B. E. Brauer, Charlotte Förster, Jens Kurreck, Jens P. Fürste und Jan Barciszewsk – Expertise „RNA-Technologien“. Vollständige Fassung erschienen unter Erdmann, V.A. et al. (2008): RNA-Technologien. J. für Verbr. Lebensm. 3 (2008) Supplement 1:49–63

Dr. Hartmut Krafft (Paul-Ehrlich-Institut, Langen) – Indikatoren im Kapitel Genterapie: Angaben zu Anträgen auf klinische Prüfungen

Prof. Dr. Nikolaus Knoepffler, Prof. Dr. Peter Kunzmann (Friedrich-Schiller-Universität Jena) – Expertise: „Argumentative Dimensionen in der ethischen Bewertung der Gentechnik“

Dr. Peter Löser (Robert Koch-Institut, Berlin) – Indikatoren im Kapitel Stammzellen: Recherche und Datenauswertung

Angela Osterheider (Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin) – Indikatoren in den Kapiteln Genterapie und grüne Gentechnologie: Recherche und Datenerhebung

Nicole Schulze (Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin) – Indikatoren im Kapitel Gendiagnostik: Recherche OMIM-Datenbank

Prof. Dr. Martin Vingron (Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin) – Expertise: „Die Zukunft der Humangenomforschung“

Dr. Julian Voss (Spiller, Zühlsdorf + Voss Agrifood Consulting GmbH, Göttingen) – Indikatoren im Kapitel grüne Gentechnologie: Akzeptanz der grünen Gentechnik bei Landwirten

Prof. Dr. Jörn Walter (Universität des Saarlandes, Saarbrücken) – Expertise: „Bedeutung der Epigenetik für die Bio-Medizin“



Ferdinand Hucho,
Bernd Müller-Röber,
Silke Domasch,
Mathias Boysen
(2. Auflage: 2009):
**Gentherapie
in Deutschland.
Eine interdisziplinäre
Bestandsaufnahme.**

(= Forschungsberichte
der Interdisziplinären
Arbeitsgruppen der Berlin-
Brandenburgischen
Akademie der
Wissenschaften; Bd. 21)

ISBN 978-3-940647-02-3,
Hardcover, 212 Seiten,
EUR 39,90

- 1 **Zusammenfassung, Kernaussagen
und Handlungsempfehlungen**
 - 1.1 Zusammenfassung
 - 1.2 Kernaussagen und Handlungsempfehlungen
2. **Gentherapie in Deutschland.
Eine Einführung**
 - 2.1 Gentherapie – Abgrenzungen
und Untersuchungsdimensionen
 - 2.2 Problemaufriss und Aufbau des Buches
3. **Stand wissenschaftlicher
und medizinischer Entwicklungen**
 - 3.1 Entwicklung des Gentransfers
 - 3.2 Status quo klinischer Genterapiestudien
 - 3.3 Aktueller wissenschaftlich-
technischer Stand
 - 3.3.1 Prinzipielle Wirkprinzipien
eines Gentransfers
 - 3.3.2 Gentransfervektoren
 - 3.3.3 Design von Transgenen
 - 3.3.4 Aspekte präklinischer Evaluierung
von gentherapeutischen Produkten
 - 3.4 Medizinischer Sachstand anhand
ausgewählter Indikationen
 - 3.4.1 Gentherapie bei genetisch
bedingten Krankheiten
 - 3.4.2 Gentherapie bei
onkologischen Erkrankungen
 - 3.5 Zusammenfassung
4. **Rechtliche Rahmenbedingungen
in Deutschland**
 - 4.1 Somatische Gentherapie
am geborenen Menschen
 - 4.1.1 Nutzen und Risiken der
somatischen Gentherapie
 - 4.1.2 Rechtsquellen für die Bewertung
der somatischen Gentherapie

- 4.1.3 Generelle Zulässigkeit nach dem Embryonenschutzgesetz
- 4.1.4 Schutz vor Freisetzungsriskien in der präklinischen Entwicklung und der klinischen Anwendung
- 4.1.5 Allgemeine Anzeigepflicht und Herstellungserlaubnis
- 4.1.6 Klinische Prüfung und Anwendung von Gentransfer-Arztmitteln nach dem Arzneimittelgesetz
- 4.2 Somatische Gentherapien an Embryonen
- 4.3 Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn

5. **Forschungsethische Implikationen der Gentherapie**

- 5.1 Das Konzept der somatischen Gentherapie als Ergebnis einer normativen Differenzierung
- 5.2 Ethische Einschätzung der therapeutischen Potenzials, der Risiken und Unsicherheiten von Gentherapiestudien
- 5.3 Modelle der Urteilsbildung in der deutschen Diskussion um einen somatischen Gentransfer
- 5.4 Ethische Fragen hinsichtlich eines Keimbahneingriffes
- 5.5 Schlussfolgerungen

6. **Gentransfer zwischen Therapie und Enhancement**

- 6.1 Historische Entwicklung der Idee des Enhancement
- 6.2 Beispiele für denkbare genetische Enhancement-Maßnahmen
 - 6.2.1 Gendoping als Enhancement im Sport
 - 6.2.2 Neuro-Enhancement
 - 6.2.3 In-vitro-Eingriffe am frühen Embryo
- 6.3 Zusammenfassung

7. **Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie in der bundesdeutschen Bevölkerung**

- 7.1 Gentherapie und Öffentlichkeit
- 7.2 Datenbasis und Vorgehen
- 7.3 Bekanntheit der Gentherapie
- 7.4 Bewertung der Gentherapie
- 7.5 Wahrnehmung und Bewertung des Regulierungskontextes
- 7.6 Der kognitive Kontext der Bewertung
- 7.7 Die Bereitschaft zur Kommunikation
- 7.8 Fazit

8. **Daten zu ausgewählten Indikatoren**

9. **Verzeichnisse**

- Literatur
- Tabellen und Abbildungen
- Fachspezifische Abkürzungen und Glossar
- Beiträge und Gutachten



Forum W – Wissenschaftlicher Verlag
Mühlenweg 2
65597 Dornburg

Email: verlag@forum-w.org
Fax: 06436 288838
www.forum-w.org

Bisherige Publikationen

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

Hucho, Ferdinand et al.: Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme.
Themenband zum Gentechnologiebericht. Dornburg, 2008 (2. Auflage 2009).

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

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

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

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

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