

VON DER INVENTION ZUR INNOVATION: ANWENDUNGSPOTENZIALE VON SYNTHETISCHER BIOLOGIE UND GENOME EDITING

Wissenschaft und Innovation gelten als Schlüsselfaktoren für wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Wohlstand. Welchen ökonomischen und gesellschaftlichen Nutzen neue wissenschaftliche Ansätze oder Methoden hervorbringen, hängt oft von ihrer Integration bzw. ihrem Zusammenspiel mit technischen Entwicklungen in anderen Bereichen ab. Auch unvorhersehbare bzw. unerwartete ökonomische, gesellschaftliche und politische Ereignisse können eine wichtige Rolle spielen. Letztlich entscheiden viele Faktoren darüber, ob Forschungsrichtungen und -vorhaben lediglich zu »Inventionen« (Erfindungen) oder aber zu wirklichen »Innovationen« führen, die sich in Märkten durchsetzen und relevante wirtschaftliche und/oder gesellschaftliche Auswirkungen haben. Die große Herausforderung für die Abschätzung von Anwendungspotenzialen und für entsprechende Schlussfolgerungen für die (frühzeitige) politische »Gestaltung« von Forschungs- und Technologiefeldern ist es, diesen Faktoren und Unwägbarkeiten (in verantwortlicher Weise) Rechnung zu tragen. Dies gilt umso mehr, wenn es sich um sogenannte emergierende Forschungsfelder wie die Synthetische Biologie (Synbio) handelt, die Hoffnungsträger für neue Schlüsseltechnologien und -produkte sind und sich in einem frühen Stadium der Entwicklungen befinden.

In den letzten Jahren sind mit dem Begriff Synbio viele Hoffnungen und Bedenken in Bezug auf mögliche Anwendungen in verschiedenen ökonomisch und politisch relevanten Feldern verbunden worden (Übersichten z. B. bei Khalil/Collins 2010; König et al. 2013). Diese reichen von der Herstellung wichtiger Chemikalien und Treibstoffe aus nachwachsenden Rohstoffen über Mikroorganismen zur Detektion und Sanierung von Schadstoffkontaminationen in der Umwelt bis hin zu neuen Therapien und Impfstoffen. Bei etwas näherer Betrachtung ergeben sich zwei Schwierigkeiten bei der Einschätzung des Potenzials von Ansätzen der Synbio: Zum einen beruht eine Großzahl der erhofften Anwendungen oder Produkte auf in Publikationen und (teilweise) in Patenten beschriebenen Ansätzen, die kaum von bisherigen molekularbiologischen bzw. gen- und biotechnologischen Ansätzen unterscheidbar sind. Zum andern handelt es sich bei den meisten neuartigen Ansätzen – wie so oft bei einem sich neu formierenden Forschungs- und Entwicklungsfeld – um Labor- bzw. sogenannte Proof-of-Principle-Experimente, welche zunächst einmal die grundsätzliche Machbarkeit zeigen, nur selten aber

um Verfahren, die bereits industriell nutzbar sind oder zumindest nahe davor stehen.

Will man künftige Anwendungspotenziale der Synbio – und insbesondere solche, die über Möglichkeiten von bisheriger Gen- und Biotechnologie hinausgehen – identifizieren, stellt sich unweigerlich die Frage nach Synbio-spezifischen Konzepten und deren Methoden/Techniken. Aufgrund der großen Heterogenität des Synbio-Feldes und der beträchtlichen Überlappung mit bisherigen Ansätzen lässt sich diese Frage nicht pauschal beantworten. Im Bericht des TAB zur Synbio (TAB 2015) wurde deshalb eine Differenzierung von Synbio im engeren (i. e. S.) und Synbio im weiteren Sinn (i. w. S.) vorgenommen. Die Synbio i. e. S. umfasst Ideen sowie Ansätze hin zu »am Reißbrett« entworfenen und weitgehend de novo konstruierten Zellen oder Organismen. Charakteristische Forschungsansätze sind die Herstellung kompletter synthetischer Genome, die Konstruktion von »Minimalzellen« aus biochemischen Grundkomponenten oder die Verwendung von nichtnatürlichen Molekülen (Xenobiologie). Die Synbio i. w. S. umfasst

dagegen alle aktuell verfolgten zunehmend informationsbasierten und meist anwendungsorientierten Ansätze der molekularbiologischen Veränderung bekannter Organismen, wie z. B. die Konstruktion neuer Synthesewege zur Herstellung von Chemikalien oder das Design »genetischer Schaltkreise« (bestehend aus verschiedenen Genen und Steuerelementen für das Ablesen von Genen), um sensorische und regulatorische Funktionen in existierenden Organismen zu erhalten.

KOMPLETT NEUE ORGANISMEN VOM REISSBRETT – DIE UNKLARE PERSPEKTIVE DER SYN BIO I. E. S.

Auf absehbare Zeit scheinen das Wissen und damit die Möglichkeiten viel zu begrenzt, um durch »rationales« Design komplett neue Genome und Organismen »vom Reißbrett« zu realisieren. Anwendungspotenziale solcher hypothetischer, komplett neu konstruierter Organismen sind deshalb heute nicht sinnvoll abzuschätzen. Gleichwohl zeichnen sich erste experimentelle Hinweise für konkrete Anwendungen aus Forschungsansätzen der Synbio i. e. S. – wenn auch nicht für »komplett« neue Organismen – ab. So erlauben computergestützte Designmethoden für die Gensynthese gleichzeitig sehr viele »Buchstaben« eines genetischen Codes in Viren so zu verändern, dass die Proteinproduktion verlangsamt wird, die für die Wirksamkeit eines Impfstoffes entscheidende Proteinzusammensetzung aber unverändert bleibt (sogenannte Codon-Paar-Deoptimierung). Im Mausmodell konnten auf diese Weise stark abgeschwächte Viren für sichere und effektive Influenzaimpfstoffe hergestellt werden (Mueller et al. 2010) und erste klinische Versuche mit solchen Impfstoffen beim Menschen sollen demnächst beginnen (Codagenix 2015). Andere Experimente zeigen, dass die Synthese von Genomteilen

die rasche Bereitstellung von sich oft verändernden viralen Genen für Impfstoffe erlaubt und dadurch Pandemien viraler Krankheiten wie Influenza schneller bekämpft werden könnten (Dormitzer 2015).

Forschungsbemühungen der sogenannten Xenobiologie richten sich darauf, in Zukunft Organismen herzustellen, die für ihr Wachstum nichtnatürliche Bausteine benötigen (die ihnen folglich vom Menschen kontrolliert zugeführt werden müssten) und/oder ihre veränderten Gene – nach einem ungewollten Entweichen oder einer gezielten Freisetzung der Organismen in die Umwelt – nicht mehr mit natürlichen Organismen austauschen und sich so nicht in der Umwelt verbreiten können (Schmidt 2010). Darüber hinaus wird über xenobiologische Ansätze die Herstellung von virenresistenten Produktionsstämmen (z. B. Bakterien) für die Biotechnologie angestrebt. In jüngster Vergangenheit durchgeführte Experimente zeigten die prinzipielle Machbarkeit von Organismen mit entsprechenden Eigenschaften: Durch automatisierte, oligonukleotidgeleitete Techniken konnten Hunderte gezielter Veränderungen im Genom von E.-coli-Bakterien vorgenommen und so ein veränderter, erweiterter genetischer Code erzeugt werden (sogenannte »genomically recoded organisms« [GRO]). Dieser alternative Code erlaubte den gezielten Einbau von nichtnatürlichen, synthetischen Proteinbausteinen (Aminosäuren) in z. T. mittels Computerprogrammen »redesignte« Enzyme und dadurch die Kontrolle der Vermehrung solcher GRO durch synthetische Nährstoffe (Mandell et al. 2015; Rovner et al. 2015).

SYNBIO I. W. S. – HERAUSFORDERUNGEN DER MARKTABSCHÄTZUNG

Die Abgrenzung zu Konzepten und Methoden der »bisherigen« Molekular-

biologie bzw. Gen- und Biotechnologie – und somit die Einschätzung möglicher spezifischer Synbio-Anwendungspotenziale – fällt bei der Synbio i. w. S. besonders schwer. Eine nüchterne Betrachtung vieler der Synbio neu zugeschriebener Konzepte/Prinzipien zeigt, dass diese sehr eng mit der Molekular- und Systembiologie sowie der Gen- und Biotechnologie der letzten 20 bis 25 Jahre verbunden sind und dort schon länger zur Herstellung neuer biologischer Funktionen genutzt worden sind, beispielsweise in Form von Systemen zur Steuerung von eingebrachten Genen oder »Metabolic-Engineering-Ansätzen« (d. h. der gezielten Optimierung vorhandener Stoffwechselwege). Dies gilt unter anderem für die Verwendung standardisierter, eine bestimmte Funktion ausübender »biologischer Teile« (Bioparts/BioBricks), die Modularisierung und Kombination solcher Teile oder die Orthogonalisierung – also das unabhängige Funktionieren von Teilsystemen von ihrer (komplexen) Umgebung (König et al. 2013; Nielsen/Keasling 2011).

Die über die bisherige Gen- und Biotechnologie hinausreichenden Potenziale der Synbio i. w. S. liegen insgesamt weniger in (schwer fassbaren) Synbiospezifischen oder fundamental neuen Konzepten, sondern vielmehr in der systematischen Kombination und Integration verschiedener, schnell fortschreitender technischer Entwicklungen und in den daraus resultierenden Synergien. Hierzu gehören Techniken zur Synthese und dem anschließenden Zusammenfügen von Genomteilen, das computergestützte Modellieren von neuen und komplexen Stoffwechselwegen, automatisierte genetische Manipulationsmöglichkeiten oder neue molekulare Werkzeuge zum einfachen und schnellen Einbringen gezielter und multipler Veränderung in Genome (»Genome Editing«), wie z. B. CRISPR/Cas.

Für eine gesellschaftliche und innovationspolitische Relevanzbetrachtung der Synbio reicht es aber bei Weitem nicht aus, die wissenschaftlichen Erfolge und Neuerungen zu betrachten – denn welche Anwendungen oder Produkte sich in der Praxis durchsetzen und dauerhaft ökonomisch überlebensfähig, d. h. profitabel werden, das hängt nur zum Teil von technischen Lösungen ab. Mindestens genauso entscheidend sind soziale, ökonomische und/oder politische Entwicklungen und Bedingungen, die meist nur schwer oder überhaupt nicht prognostizierbar, zum Teil auch nicht einmal erahnbar sind. Eine etwas genauere Betrachtung soll diese Einschätzung verdeutlichen.

DIE ROLLE VON KOMBINIERTEN TECHNOLOGIEPLATTFORMEN

Die wissenschaftliche Literatur beschreibt eine Vielzahl von Beispielen für genetisch veränderte Mikroorganismen, die aufgrund dieser Veränderungen bzw. der Optimierung von Stoffwechselwegen (Metabolic Engineering) für die industrielle Biotechnologie relevante Chemikalien oder Biotreibstoffe herstellen können. Jedoch konnten bisher nur für relativ wenige dieser Verbindungen – darunter Polyhydroxyalkanoate (Biokunststoffe) oder die Zwischenchemikalie 1,3-Propanediol – vom Labormaßstab aus (»proof of principle«) industriell nutzbare und kommerziell erfolgreiche Produktionsstämme entwickelt werden (Erickson et al. 2012). Große Herausforderungen für die Entwicklung entsprechender Produktionsstämme umfassen neben den grundsätzlich notwendigen sehr hohen Produktkonzentrationen und Produktionsraten die mögliche Toxizität des Produkts für die Zellen, die Optimierung der Ausbeute in industriellen Großfermentern oder die Unabhängigkeit von teuren Zusatzstoffen (wie Antibiotika oder spezielle Wachstumsfaktoren) (van Dien 2013).

VON DER OPTIMIERUNG EXISTIERENDER ZUR KONSTRUKTION NEUER STOFFWECHSELWEGE

Metabolic Engineering war in der Vergangenheit noch weit entfernt von »rationalen« Designprozessen für neuartige Stoffwechselwege oder gar von automatisierten Entwicklungsprozessen hierfür. Selbst die Veränderung weniger genetischer Elemente zur Optimierung bereits in natürlichen Organismen vorkommender, »nativer« Stoffwechselwege war sehr ressourcen- und zeitaufwendig. Dies machte die Herstellung von Stoffwechselwegen, welche die Integration nichtnativer (d. h. aus anderen Organismen stammender) oder veränderter/optimierter Enzyme benötigen, enorm zeit- und kostenaufwendig oder gar unmöglich. Genau solche Stoffwechselwege wären aber notwendig, um wichtige Zwischenprodukte für die chemische Industrie aus erneuerbaren Quellen (wie Pflanzenzucker) herzustellen. Bislang werden diese Stoffe noch aus Erdöl gewonnen, da sie oft natürlicherweise nicht von Organismen gebildet werden.

Die Entwicklung eines solchen »synthetischen« Stoffwechselwegs im seit Jahrzehnten genutzten Bakterium *E. coli* zur Herstellung im kommerziellen Maßstab von 1,4-Butandiol (Dien 2013; Yim et al. 2011) – eine nichtnatürliche Chemikalie und ein wichtiges Zwischenprodukt für die Produktion von Kunststoffen und Lösungsmitteln – kann illustrieren, welche Methoden und Techniken für eine solche Entwicklung notwendig sind. Der US-amerikanischen Firma Genomatica gelang das Vorhaben über die Entwicklung einer »integrierten Technologieplattform« mit iterativem Designzyklus, die verschiedene methodische und technologische Ansätze kombiniert (Barton et al. 2015). Diese umfasst computergestütztes »rationales« Modellieren/Vorhersagen von möglichen Synthesewegen (basierend auf Kenntnissen über

Enzymaktivitäten von *E. coli* und einer Reihe anderer Organismen). In umfassenden (sogenannten Omics-)Analysen werden Genexpression, Proteine, Metabolite und deren Veränderungen im Wachstumszyklus der Zellen untersucht, um limitierende Schritte und Verbesserungsmöglichkeiten zu detektieren. Des Weiteren werden automatisierte Hochdurchsatz- und softwaregesteuerte Klonierungsmethoden sowie Veränderungen in Enzymen (»enzyme engineering«) verwendet, um Tausende von genetisch modifizierten Varianten des Produktionsstammes zu produzieren. Die daraus resultierenden, oft multiplen Stoffwechselvarianten – die jeweils wieder weitere »Nebenwirkungen« an anderen Stellen des Zellmetabolismus haben können – werden anschließend getestet. Die erfolgversprechendsten Kandidaten werden selektiert und dienen als Ausgangspunkt für weitere Modellierungen sowie den nächsten Designzyklus.

Methoden bzw. Verfahren, wie die Kombination von Genen für Enzyme aus unterschiedlichen Organismen, die Verwendung von synthetisch kombinierten genregulatorischen DNA-Elementen oder das computergestützte »rationale« Design von Synthesewegen, die der Synbio üblicherweise zugeordnet werden, repräsentieren also nur einzelne Elemente bzw. Werkzeuge. Wie das Beispiel der Herstellung von 1,4-Butandiol zeigt, können die meisten Verfahren erst durch ihre Verwendung in Kombination mit anderen Technologien in komplexen und integrierten Entwicklungsprozessen eine »tatsächliche« Anwendung ermöglichen – in diesem Fall die Herstellung eines industriell nutzbaren Produktionsorganismus mit einem »synthetischen« Stoffwechselweg zur Gewinnung eines wichtigen nichtnatürlichen chemischen Zwischenprodukts aus Pflanzenzucker. Ob dieses Produkt sich tatsächlich langfristig am Markt durchsetzt bzw. ökonomisch überlebens-

fähig ist, hängt darüber hinaus von vielen weiteren Faktoren ab, wie die Entwicklungen im Bereich der Synbio-basierten Biokraftstoffe anschaulich zeigen.

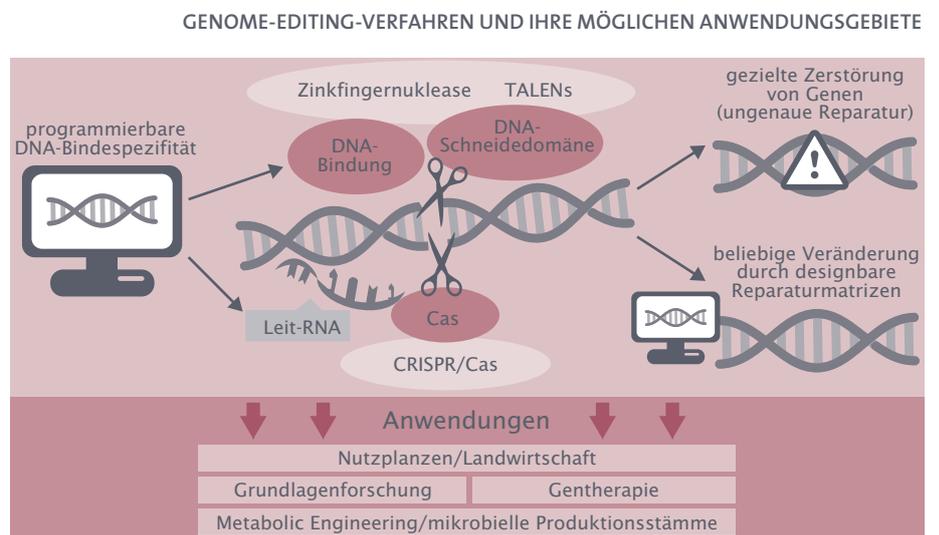
»REVOLUTIONÄRE« WERKZEUGE? – SYN BIO UND GENOME-EDITING-VERFAHREN

Dass einzelne neue Methoden nicht per se, d. h. unabhängig von anderen Technologien und deren Entwicklung, neue Anwendungen erlauben, sollte auch bei der Beurteilung neuer »revolutionärer« Werkzeuge, wie den in den letzten Jahren aufgekommenen sogenannten Genome-Editing-Verfahren (Abb.), berücksichtigt werden.

Obwohl Genome-Editing-Verfahren bisher kaum explizit im direkten Zusammenhang mit der Synbio diskutiert wurden, sind sie sowohl über ihre Nutzung als auch durch ihre Entwicklung eng mit zentralen Konzepten der Synbio verbunden: Sie erlauben die Herstellung neuer biologischer Systeme und Funktionen in Organismen über die gezielte und designte Veränderung von Genen bzw. Genomen und beruhen, wie im Falle der sogenannten Zinkfinger-nukleasen (ZFN) und »transcription activator-like effector nucleases« (TALENs), auf gezielt kombinierten Molekülen, bestehend aus Teilen DNA-bindender und DNA-schneidender Proteine. Deren DNA-Bindfunktion kann über gentechnische Veränderungen so designt werden, dass sie beliebige Stellen des Genoms ansteuern können (Bogdanov/Voytas 2011; Urnov et al. 2010). An den Schnittstellen können Gene dann durch natürliche (teilweise ungenaue) Reparaturmechanismen zerstört (»non-homologous end joining« [NHEJ]) oder bei Zugabe von designbaren DNA-Reparaturvorlagen verändert werden (»homology-directed recombination« [HDR]).

Auch wurde ein über RNA-Moleküle gesteuertes DNA-Schneidesystem (CRISPR/Cas) aus Bakterien so verändert, dass es besonders einfach für das Genome Editing genutzt werden kann (Hsu et al. 2014). Dieses neueste und zuletzt heftig diskutierte System kann über relativ kleine (zu den Genen passende, »komplementäre«) RNAs einfacher, billiger und schneller als die früheren Genome-Editing-Werkzeuge (wie ZFN oder TALENs) »programmiert« werden und ermöglicht die simultane Veränderung mehrerer Gene (»multiplexing«). Dabei scheint es in verschiedenen Organismen (von Einzellern über Pflanzen bis hin zu menschlichen Zellen) anwendbar. CRISPR/Cas wird deshalb von nicht wenigen Forschern als »Revolution« für die molekularbiologische Forschung mit einer Vielzahl möglicher Anwendungen in Medizin, Landwirtschaft und Industrieproduktion gesehen (Ledford 2015).

Die Möglichkeiten der Genome-Editing-Verfahren zum ortsspezifischen Einfügen bzw. Austausch von Genen und das Einführen oder Ändern von beliebigen, auch subtilen genetischen Merkmalen (bis hin zum Austausch einzelner Basenpaare) eröffnen vielfältige neue Optionen für genbasierte Therapien in der Humanmedizin. So könnten Erbkrankheiten, die nicht auf dem Ausfall eines Gens (bzw. dessen Proteinprodukts), sondern wie die Huntington- oder die ALS-Krankheit auf einer Sequenz- und Funktionsabweichung (»gain of function«) eines Gens beruhen, über eine Korrektur der veränderten Gene (und dadurch deren Produkte) behandelt werden. Bislang konnte lediglich ein »fehlendes« Gen als Ganzes ergänzt werden. Theoretisch könnten auch natürlich vorkommende Unterschiede in bestimmten Genen, die zum Schutz vor Krankheiten beitragen (wie z. B. HIV/Aids, kardiovaskuläre Erkrankungen oder die Alzheimerkrankheit), präventiv in entsprechende Organe/Zellen eingebracht werden (Cox et



Die Verfahren beruhen auf chimären Proteinen, in denen eine DNA-Bindedomäne mit designbarer Spezifität mit einer DNA-Schneidedomäne kombiniert wurde (Zinkfingernukleasen, TALENs), oder auf einem Komplex aus einer die DNA-Erkennung vermittelnden kleinen, einfach herzustellenden Leit-RNA und einem Protein mit DNA-Schneideaktivität (CRISPR/Cas). So können beliebige Stellen des Genoms spezifisch angesteuert und die DNA dort geschnitten werden. An den Schnittstellen können Gene dann durch natürliche Reparaturmechanismen zerstört oder bei Zugabe von designbaren DNA-Reparaturvorlagen quasi beliebig verändert werden.

al. 2015 und Referenzen darin). Des Weiteren sollten die mit der Methode durchführbaren direkten Genomveränderungen in befruchteten Eizellen (ohne den »Umweg« über embryonale Stammzellen) die Möglichkeiten zur Herstellung von Tiermodellen für Krankheiten deutlich erweitern (Singh et al. 2015). Dies ist besonders relevant bei Tieren mit langen Generationszeiten, z. B. nichthumanen Primaten (Guo/Li 2015; Niu et al. 2014).

DIE FRAGE NACH MÖGLICHEN »KINDERN DER REVOLUTION«

Die grundsätzlichen Anwendungsperspektiven und erste Berichte über Experimente mit (nichtentwicklungsfähigen) menschlichen Embryonen (Cyranoski/Reardon 2015; Liang et al. 2015) haben in diesem Frühjahr intensive Diskussionen über den weiteren Umgang mit Genome-Editing-Verfahren aufkommen lassen. Im Mittelpunkt stehen Bedenken bezüglich der möglichen Nutzung für genetische Veränderungen

in menschlichen Embryonen und der menschlichen Keimbahn. Diese Bedenken beziehen sich vor allem auf die sichere Anwendung (z. B. unerwünschte »Off-Target-Effekte« an anderen Genen) sowie darauf, dass therapeutische Keimbahneingriffe die Tür für nichtmedizinische Anwendungen (Stichworte: Designerbaby, Eugenik) öffnen könnten. Weiterhin besteht die Befürchtung, dass die mit potenziellen Keimbahneingriffen verbundenen Bedenken mit der Diskussion um die Verwendung von Genome Editing in normalen Körperzellen (für die sogenannte somatische Gentherapie) zur Behandlung wichtiger Krankheiten, einschließlich klassischer Erbkrankheiten, aber auch von HIV/Aids oder Krebs, vermischt werden und dadurch deren Entwicklung gefährden könnten. Aufgrund dieser Bedenken und Befürchtungen wurde von Forschern und Forschungsorganisationen ein Moratorium für menschliche Keimbahnexperimente gefordert, um Chancen und Risiken des Verfahrens weiter zu erforschen und eine of-

fene gesellschaftliche Debatte über die Keimbahntherapie zu führen (z. B. Baltimore et al. 2015; Lanphier et al. 2015; für Deutschland s. Leopoldina et al. 2015; Reich et al. 2015).

DIE SORGE UM ÖKOLOGISCHE WIRREN DER »REVOLUTION«

Eine weitere im Zusammenhang mit CRISPR/Cas nun sehr viel einfacher zu realisierende und deshalb in letzter Zeit vermehrt und kritisch diskutierte Anwendung – bis hin zur Nennung im »Global Risk Report« des WEF (2015) – sind Verfahren zur schnellen und effektiven Verbreitung von veränderten Genen in Populationen von Tieren oder Pflanzen, die als »gene drive« bezeichnet werden (Esvelt et al. 2014; Gantz/Bier 2015; Oye et al. 2014). Sie könnten beispielsweise genutzt werden, um Stechmückenpopulationen so zu verändern, dass sie keine Malariaerreger mehr übertragen können. Obwohl ihr Wirkprinzip impliziert, dass eine Ausbreitung der genetischen Veränderung in Populationen nicht mehr gestoppt werden kann, könnten die genetische Veränderungen durch eine weitere Gene-Drive-Anwendung wieder rückgängig gemacht werden (Esvelt et al. 2014) – aber möglicherweise nicht die dadurch entstandenen ökologischen Folgen. Deshalb dürfte eine eventuelle Zulassung für diese Verfahren mit sehr hohen Hürden verbunden sein.

MÖGLICHE HÜRDEN FÜR DIE »REVOLUTION«

Die weitere Entwicklung des Genome Editing wird aller Wahrscheinlichkeit nach – wie im Fall der industriellen Nutzung gentechnisch veränderter mikrobieller Produktionsorganismen – nicht allein von den Synbio-Werkzeugen bzw. Methoden selbst, wie CRISPR/Cas oder TALENs, abhängen, sondern von einem Zusammenspiel mit den Entwicklungen und Fortschritten bei anderen Technologien. Für auf Genome

Editing basierende Gentherapien dürfte beispielsweise das gezielte Einbringen (»delivery«) von DNA, RNA oder Proteinen in vivo in bestimmte Organe von Bedeutung sein. Genome-Editing-Prozesse, die auf homologer Rekombination (HDR) basieren, sind abhängig von Zellteilungsprozessen, was Anwendungen im Gehirn bzw. für neurodegenerative Krankheiten einschränken könnte. Für ihre weitere Entwicklung dürften Wege zur Überwindung dieser Abhängigkeit sowie die Vermeidung von Off-Target-Effekten an anderen Genen eine Rolle spielen (Cox et al. 2015). In Bezug auf neue Nutzpflanzen schließlich werden neben Fortschritten bei anderen Methoden/Techniken, wie dem Einbringen von Genome-Editing-Werkzeugen in Pflanzen, insbesondere politische Entwicklungen im Umgang mit (teilweise unklaren) regulatorischen Fragen sowie die gesellschaftliche Akzeptanz entsprechender Produkte eine wichtige Rolle spielen (Nature 2015; Voytas/Gao 2014).

INVENTION VS. INNOVATION – WELCHE FAKTOREN MACHEN DEN UNTERSCHIED?

Die in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Beispiele weisen darauf hin, dass die Entdeckung und Erfindung neuer Methoden nicht notwendigerweise per se, d. h. unabhängig von anderen Technologien (und deren Entwicklung), zu neuen breit genutzten und/oder ökonomisch überlebensfähigen Anwendungen und Produkten führen und nicht mit diesen gleichzusetzen sind: »Inventionen« sind nicht dasselbe wie »Innovationen«!

Neben dem beschriebenen notwendigen Zusammenspiel verschiedener, teils nur unterstützender Technologien können insbesondere die Konkurrenz von alternativen Technologien, die gesellschaftliche Akzeptanz sowie übergeordnete ökonomische und politische Entwick-

lungen entscheidenden Einfluss auf die Durchsetzungsfähigkeit von Innovationen ausüben. Solche Entwicklungen zu antizipieren, durch Modelle und Simulationen vorhersagen und »einplanen« zu können – das gilt mittlerweile als veralteter, unrealistischer Traum der Forschungs- und Innovationspolitik. Ein wichtiger Faktor sind sogenannte »Schwarze Schwäne«, d. h. unerwartete und unvorhersagbare (und statistisch höchst unwahrscheinliche) Ereignisse mit extremen Auswirkungen, die erst im Nachhinein zu erkennen sind (Taleb 2007 u. 2009). Die große Wirtschaftskrise von 1929 bis 1933 sowie das Internet werden hierzu oft gezählt (Makridakis et al. 2009).

KAUM WÄGBARE FAKTOREN: DER ÖLPREIS – UND DIE ZUKUNFT VON BIOFUELS

Im Fall der Herstellung von Biokraftstoffen (Biofuels, wie Ethanol oder Kohlenwasserstoffe als Benzin-, Diesel- oder Kerosinersatz) mithilfe der Synbio kann die Finanzkrise von 2007 bis 2008 als ein solches unvorhergesehenes, folgenreiches Ereignis betrachtet werden. Über Jahre hinweg wurden Verfahren wie die mikrobielle Fermentierung von Biomasse, einschließlich nichtessbarer Pflanzenteile (Lignozellulose), oder die direkte Photosynthese in Mikroalgen als wichtigste Synbio-Anwendung genannt (unter Verweis auf die Bedeutung des Klimawandels, aber auch von Energieunabhängigkeit und -sicherheit). Tatsächlich waren in den Jahren 2006 bis 2008, d. h. vor und bis zur Finanzkrise, als Folge steil ansteigender Ölpreise die Herstellung von Biokraftstoffen und anderen Ansätzen von »Cleantech« auch und gerade im Bereich der synthetischen Mikrobiologie ein Hauptgebiet von Venture-Capital-Investitionen (Nordan 2011), Regierungsprogrammen und Investitionen großer Ölkonzerne (Economist 2013; Ferry 2015). Der Einbruch des Ölpreises durch die Finanzkrise (von

140 auf unter 50 US-Dollar je Barrel), seine schwankende Entwicklung danach sowie der erneute Absturz seit Mitte 2014 – bedingt durch das Zusammenspiel unterschiedlicher und unabsehbarer wirtschaftlicher und geopolitischer Faktoren (Economist 2014) – haben die Zuversicht in die wirtschaftliche Überlebensfähigkeit von Biokraftstoffen mittlerweile stark beeinträchtigt. Mehrere große Ölkonzerne, wie BP, Chevron, Exxon Mobil oder Shell, haben ihre Investitionen und Biokraftstoffaktivitäten eingeschränkt oder beendet (Downing/Gismatullin 2013; Economist 2013).

Auch heute ist nicht absehbar, wie sich die Preise von fossilen Brennstoffen bzw. von Öl und damit die Marktchancen von Biokraftstoffen in Zukunft entwickeln werden. Sie hängen u. a. von der globalen Konjunktur sowie Entwicklungen in den verschiedenen Krisengebieten der Welt ab, aber auch von technologischen Entwicklungen, wie z. B. Fortschritten bei der Speicherung von regenerativer elektrischer Energie. Nicht zuletzt werden politische Entscheidungen darüber, in welchem Umfang zukünftig mit fossilen Brennstoffen verbundene Subventionen abgebaut werden und inwiefern externe oder soziale Kosten (negative Externalitäten, wie z. B. Umweltverschmutzung und Klimaeffekte durch CO₂) zu wettbewerbsbestimmenden Faktoren gemacht werden, eine wichtige Rolle spielen.

GEMEINWOHLORIENTIERTE POLITIK UND UNABSEHBARE INNOVATIONEN

Entwicklungen und Faktoren dieser Art werden für »echte« Innovationen (in dem zuvor beschriebenen Sinne) aus Forschungsansätzen und -methoden immer eine große Rolle spielen. Auch die besten und nach menschlichem Ermessen in bester Voraussicht entwickelten technologischen Lösungen bzw. »re-

volutionären« Methoden und Ansätze in einem Feld werden von solchen entscheidenden gesellschaftlichen, ökonomischen oder politischen Faktoren abhängen, die meist unmöglich vorherzusagen oder manchmal auch nur zu erraten sind. Jede Abschätzung von wirklichen Innovationen, die aus solchen Lösungen und Methoden hervorgehen, ist daher sehr unsicher.

Das alles spricht gegen eine zu starke, frühzeitige Fokussierung auf bestimmte wissenschaftlich-technische Lösungen. Ohne einem naiven Planungsoptimismus aufzusitzen, bestehen dennoch Möglichkeiten der Gestaltbarkeit – oder zumindest eine durch entsprechende Rahmenbedingungen »geleitete/gerichtete Evolution« – von Innovationen als zentrales Ziel einer gemeinwohlorientierten FuE-Politik sowie speziell der partizipationsorientierten Bemühungen um RRI (s. den Beitrag von S. Albrecht im Schwerpunkt, S. 13 ff.). Die fordernde Aufgabe dabei ist und bleibt die gesellschaftliche Verständigung über die Gestaltung von Rahmenbedingungen, unter denen sich nachhaltige Innovationen mit möglichst geringen Folgen für Umwelt und Gesundheit entwickeln können.

Harald König
Daniel Frank

LITERATUR

Baltimore, D., Berg, P., Botchan, M., Carroll, D., Charo, R., Church, G., Corn, J., Daley, G., Doudna, J., Fenner, M., Greely, H. et al. (2015): A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. In: *Science* 348(6230), S. 36–38

Barton, N., Burgard, A., Burk, M., Crater, J., Osterhout, R., Pharkya, P., Steer, B., Sun, J., Trawick, J., Dien, S. van, Yang, T., Yim, H. (2015): An integrated biotechnology platform for de-

veloping sustainable chemical processes. In: *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 42(3), S. 349–360

Bogdanove, A., Voytas, D. (2011): TAL effectors: customizable proteins for DNA targeting. In: *Science* 333(6051), S. 1843–1846

Codagenix (2015): Announcing our Series A Round to Support Clinical Development of the Ultra-Low Dose, Live Influenza Vaccine in our Pipeline. Press Release, 12.06.2015, www.codagenix.com/index.html (13.10.2015)

Cox, D., Platt, R., Zhang, F. (2015): Therapeutic genome editing: prospects and challenges. In: *Nature Medicine* 21(2), S. 121–131

Cyranoski, D., Reardon, S. (2015): Chinese scientists genetically modify human embryos. In: *Nature News*, 22.04.2015, www.nature.com/news/chinese-scientists-genetically-modify-human-embryos-1.17378 (13.10.2015)

Dormitzer, P. (2015): Rapid production of synthetic influenza vaccines. In: *Current Topics in Microbiological Immunology* 386, S. 237–273

Downing, L., Gismatullin, E. (2013): Biofuel investments at seven-year low as BP blames cost. In: *Business News*, 08.07.2013, www.bloomberg.com/news/articles/2013-07-07/biofuel-investments-at-seven-year-low-as-bp-blames-cost (13.10.2015)

Economist (2013): What happened to biofuels? In: *The Economist*, 07.09.2013, www.economist.com/news/technology-quarterly/21584452-energy-technology-making-large-amounts-fuel-organic-matter-has-proved-be (13.10.2015)

Economist (2014): Why the oil price is falling. In: *The Economist*, 08.12.2014, www.economist.com/blogs/econo-

- mist-explains/2014/12/ economist-explains-4 (26.11.2013)
- Erickson, B., Nelson, J., Winters, P. (2012): Perspective on opportunities in industrial biotechnology in renewable chemicals. In: *Biotechnology Journal* 7(2), S. 176–185
- Esvelt, K., Smidler, A., Catteruccia, F., Church, G. (2014): Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. In: *eLife* 2014, <http://elifesciences.org/content/elifelife/early/2014/07/15/eLife.03401.full.pdf> (13.10.2015)
- Ferry, D. (2015): The Promises and Perils of Synthetic Biology. In: *Newsweek*, 11.03.2015, www.newsweek.com/2015/03/20/promises-and-perils-synthetic-biology-312849.html (13.10.2015)
- Gantz, V., Bier, E. (2015): Genome editing. The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. In: *Science* 348(6233), S. 442–444
- Guo, X., Li, X. (2015): Targeted genome editing in primate embryos. In: *Cell Research* 25(7), S. 767–768
- Hsu, P., Lander, E., Zhang, F. (2014): Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. In: *Cell* 157(6), S. 1262–1278
- Khalil, A., Collins, J. (2010): Synthetic biology: applications come of age. In: *Nature Reviews Genetics* 11(5), S. 367–379
- König, H., Frank, D., Heil, R., Coenen, C. (2013): Synthetic Genomics and Synthetic Biology Applications Between Hopes and Concerns. In: *Current Genomics* 14(1), S. 11–24
- Lanphier, E., Urnov, F., Haecker, S., Werner, M., Smolenski, J. (2015): Don't edit the human germ line. In: *Nature* 519(7544), S. 410–411
- Ledford, H. (2015): CRISPR, the disruptor. In: *Nature* 522(7554), S. 20–24
- Leopoldina (Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V. – Nationale Akademie der Wissenschaften), DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), acatech (acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften e. V.), Akademienunion (Union der deutschen Akademien der Wissenschaften e. V.) (2015): Chancen und Grenzen des genome editing/The opportunities and limits of genome editing. Halle (Saale)
- Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z., Lv, J., Xie, X., Chen, Y., Li, Y., Sun, Y. et al. (2015): CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. In: *Protein Cell* 6(5), S. 363–372
- Makridakis, S., Hogarth, R., Gaba, A. (2009): Forecasting and uncertainty in the economic and business world. In: *International Journal of Forecasting* 25(4), S. 794–812
- Mandell, D., Lajoie, M., Mee, M., Takeuchi, R., Kuznetsov, G., Norville, J.E., Gregg, C., Stoddard, B., Church, G. (2015): Biocontainment of genetically modified organisms by synthetic protein design. In: *Nature* 518(7537), S. 55–60
- Mueller, S., Coleman, J., Papamichail, D., Ward, C., Nimnual, A., Futcher, B., Skiena, S., Wimmer, E. (2010): Live attenuated influenza virus vaccines by computer-aided rational design. In: *Nature Biotechnology* 28(7), S. 723–726
- Nature (2015): Seeds of change. The European Union faces a fresh battle over next-generation plant-breeding techniques. In: *Nature* 520(7546), S. 131–132
- Nielsen, J., Keasling, J. (2011): Synergies between synthetic biology and metabolic engineering. In: *Nature Biotechnology* 29(8), S. 693–695
- Niu, Y., Shen, B., Cui, Y., Chen, Y., Wang, J., Wang, L., Kang, Y., Zhao, X., Si, W., Li, W., Xiang, A. et al. (2014): Generation of Gene-Modified Cynomolgus Monkey via Cas9/RNA-Mediated Gene Targeting in One-Cell Embryos. In: *Cell* 156(4), S. 836–843
- Nordan, M. (2011): The state of cleantech venture capital, part 1: The money. In: *Gigaom Research*, 28.11.2011, <https://gigaom.com/2011/11/28/the-state-of-cleantech-venture-capital-part-1-the-money/> (13.10.2015)
- Oye, K.A., Esvelt, K., Appleton, E., Catteruccia, F., Church, G., Kuiken, T., Lightfoot, S.B., McNamara, J., Smidler, A., Collins, J.P. (2014): Regulating gene drives. In: *Science* 345(6197), S. 626–628
- Reich, J., Fangerau, H., Fehse, B., Hampel, J., Hucho, F., Köchy, K., Korte, M., Müller-Röber, B., Taupitz, J., Walter, J., Zenke, M., (2015): Genomchirurgie beim Menschen – Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Analyse der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Berlin
- Rovner, A., Haimovich, A., Katz, S., Li, Z., Grome, M., Gassaway, B., Amiram, M., Patel, J., Gallagher, R., Rinehart, J., Isaacs, F. (2015): Recoded organisms engineered to depend on synthetic amino acids. In: *Nature* 518(7537), S. 89–93
- Schmidt, M. (2010): Xenobiology: a new form of life as the ultimate biosafety tool. In: *Bioessays: News and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 32(4), S. 322–331
- Singh, P., Schimenti, J., Bolcun-Filas, E. (2015): A mouse geneticist's practi-

- cal guide to CRISPR applications. In: *Genetics* 199(1), S. 1–15
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (2015): *Synthetische Biologie – die nächste Stufe der Bio- und Gentechnologie* (Autoren: Sauter, A., Albrecht, S., van Doren, D., König, H., Reiß, T., Trojok, R., unter Mitarbeit von Elsbach, S.). TAB-Arbeitsbericht Nr. 164, Berlin
- Taleb, N. (2007): *The black swan: The impact of the highly improbable*. New York
- Taleb, N. (2009): *Errors, robustness, and the fourth quadrant*. In: *International Journal of Forecasting* 25(4), S. 744–759
- Urnov, F., Rebar, E., Holmes, M., Zhang, H., Gregory, P. (2010): *Genome editing with engineered zinc finger nucleases*. In: *Nature Reviews Genetics* 11(9), S. 636–646
- Dien, S. van (2013): *From the first drop to the first truckload: commercialization of microbial processes for renewable chemicals*. In: *Current Opinion in Biotechnology* 24(6), S. 1061–1068
- Voytas, D., Gao, C. (2014): *Precision genome engineering and agriculture: opportunities and regulatory challenges*. In: *Plos Biology* 12, e1001877
- WEF (The World Economic Forum) (2015): *Global Risks 2015. Insight report. 10th Edition*, Genf, <http://reports.weforum.org/global-risks-2015/> (13.10.2015)
- Yim, H., Haselbeck, R., Niu, W., Pujol-Baxley, C., Burgard, A., Boldt, J., Khandurina, J., Trawick, J., Osterhout, R., Stephen, R., Estadilla, J. et al. (2011): *Metabolic engineering of Escherichia coli for direct production of 1,4-butanediol*. In: *Nature Chemical Biology* 7(7), S. 445–452