

Die Unterschiede
zur Gentechnik
erfordern neue
Sicherheitsstandards

Biosicherheit in der Synthetischen Biologie

Margret Engelhard

In der Lyrik der Synthetischen Biologie sind die von ihr neu geschaffenen Organismen „lebende Maschinen“ mit „artifiziellen Schaltkreisen“ in geeigneten „Chassis“. Und in der Tat werden die meisten durch die Synthetische Biologie entwickelten Organismen für den technischen Bereich geschaffen. Es ist das Wesen der Synthetischen Biologie, lebende Organismen aus ingenieurwissenschaftlicher Perspektive zu betrachten und auf allen zellulären Ebenen für die gewünschte Anwendung zu optimieren. Dabei kommen nicht nur einzelne Stoffwechselwege oder Enzyme auf den Prüfstand, sondern auch die Grundbausteine des Lebens werden weiterentwickelt und verändert. Experimente, das genetische Alphabet zu erweitern und neue Nukleinsäuren zu konstruieren, waren bereits erfolgreich. Ziel ist es, eine möglichst wenig komplexe Minimalzelle zu entwickeln, in die man dann gezielt Zusatzfunktionen einbringen kann, die dem Menschen von Nutzen sein können. Das dahinterstehende Prinzip der Modularisierung und Standardisierung greift auf Prinzipien der Ingenieurwissenschaften und der Informatik zurück. Dementsprechend ist die Arbeitsweise in der Synthetischen Biologie nicht mit der Gentechnik zu vergleichen: Wurde klassische Gentechnik noch allein von Biologen oder Biotechnologen betrieben, kommt es in der Synthetischen Biologie zu einer breiten interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Ingenieuren, Informatikern und Biologen.

Die Erwartungen an die Synthetische Biologie sind hoch und umfassen ähnliche Anwendungen, wie sie bereits aus der Gentechnologie bekannt sind: beispielsweise die Produktion kostengünstiger Medikamente, klimagünstiger Biokraftstoffe mit hohem Brennwert oder die Umwandlung von Biomasse in Rohstoffe für die chemische Industrie bis hin zur Post-petroleum-Ära. Vor allem in die Forschung über die letzten beiden Anwendungszweige wird weltweit durch die Großindustrie oder zum Beispiel durch das US-amerikanische Energieministerium massiv investiert. Auch wenn die Anwendungsbereiche ähnlich denen der Gentechnologie sind, so liegen doch die Gestaltungsmöglichkeiten mithilfe der Synthetischen Biologie auf einem ganz anderen Niveau.

Radikale Weiterentwicklung der Gentechnik

Theoretisch kann die Synthetische Biologie neue, in der Natur so nicht vorkommende biologische Strukturen herstellen, die exakt die von ihren Erschaffern erdachten Eigenschaften tragen. Radikaler kann man sich eine Weiterentwicklung der Gentechnik nicht denken. Über kurz oder lang kann man sich neue, künstlich vollkommen im Reagenzglas geschaffene Mikroben in jeder denkbaren natürlichen oder abgewandelten Schöpfungsvariante vorstellen, die für die Menschen beides bedeuten können: enormen Nutzen oder eklatanten Schaden.

In der Diskussion über die gesellschaftlichen Implikationen von Synthetischer Biologie wird häufig argumentiert, dass sich dieser Zweig der Biotechnologie weder konzeptionell noch methodisch von der Gentechnik unterscheide. Dementsprechend sei sie auch zu behandeln und der gesellschaftliche Diskurs zu führen. Auch gebe es keinen Regelungsbedarf. Hier soll dagegen die These aufgestellt werden, dass die Synthetische Biologie weit über die klassische Gentechnik hinausgeht und dass in vielen Bereichen der Synthetischen Biologie die klassischen Biosicherheitskonzepte der Gentechnik nicht mehr greifen. Nur durch eine möglichst klare Herausarbeitung der Unterschiede und Gemeinsamkeiten von Gentechnik und Synthetischer Biologie kann eine effiziente und verlässliche Kommunikation über die Herausforderungen der Synthetischen Biologie geführt werden.

Als *konzeptionell* trennender Schritt zwischen klassischer Gentechnik und Synthetischer Biologie ist der Wechsel von *manipulatio* zu *creatio* zu nennen. In der klassischen Gentechnik geht es noch nicht darum, die Natur neu zu konstruieren oder zu verbessern. Vielmehr werden einzelne Elemente neu kombiniert, um so bestimmte Eigenschaften besser nutzbar zu machen. In der Synthetischen Biologie hingegen werden nicht mehr nur einzelne Gene oder Gencluster manipuliert, sondern ganze biologische Systeme von Grund auf neu entwickelt und überarbeitet. Auch *methodisch* unterscheidet sich die Synthetische Biologie gravierend von der Gentechnologie. Die Anwendung der systemischen und ingenieurwissenschaftlichen Prinzipien und die damit verbundene interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ingenieuren, Informatikern und Biologen haben zu einem gravierenden Wechsel in der biotechnologischen Arbeitsweise geführt. Als drittes Unterscheidungsmerkmal zwischen Gen-

technik und Synthetischer Biologie ist die *Eingriffstiefe* zu nennen – in Bezug auf die Qualität, wenn neue synthetische Gene kreiert werden, und in Bezug auf die Quantität, wenn ganze Synthesewege mit einer Vielzahl von Genen neu entwickelt werden. Allerdings muss im Blick behalten werden, dass die genannten Merkmale nicht in allen Fällen als Disjunktion genutzt werden können. Wie in so vielen Bereichen der Biologie ist der Wechsel von klassischer Gentechnik und Synthetischer Biologie nicht durch eine vollkommen scharfe Trennlinie charakterisiert, da es immer wieder Anwendungen gibt, die beiden Disziplinen zugeordnet werden können. Außerdem muss kritisch angemerkt werden, dass sich einige Bereiche der modernen Gentechnologie der Synthetischen Biologie annähern (zum Beispiel in Bezug auf die Eingriffstiefe), sodass in Zukunft die genannten Unterscheidungsmerkmale schwächer werden könnten. Aktuell wird die Diskussion zur gesellschaftlichen Bewertung der Synthetischen Biologie aber vor allem mit Bezug auf die gesellschaftliche Bewertung der *klassischen* Gentechnologie geführt. Für diese Diskussion ist zusammenfassend festzustellen, dass die Synthetische Biologie momentan in ihren Kernbereichen konzeptionell und methodisch weit über die klassische Gentechnik hinausgeht. Dies hat neben den ethischen und wissenschaftstheoretischen Implikationen auch Auswirkungen auf die Bewertung der Biosicherheitskonzeptionen.

Neuartige Beurteilung von Technikfolgen

Die bei der Gentechnik eingesetzten Methoden der Technikfolgenbeurteilung greifen bei der Synthetischen Biologie nicht. Auch wenn in der bioethischen Diskussion grundlegende philosophische Fragen zum moralischen Status und zum Existenzrecht synthetischer Organismen oder zu einer Neudefinition des

Lebendigen aufgeworfen werden, stehen in den meisten wissenschaftlichen und biopolitischen Stellungnahmen Fragen zur Biosicherheit im Zentrum der bioethischen Debatte. Dabei werden im Deutschen unter dem Begriff Biosicherheit sowohl ungewollte Risiken (*biosafety risks*) als auch Fragen zum gezielten Missbrauch der Technologie (*biosecurity risks*) zusammengefasst. Bei den ungewollten Risiken handelt es sich um das Risiko, dass Menschen oder ihre natürliche Umwelt durch synthetische Organismen unbeabsichtigt zu Schaden kommen, beispielsweise durch die ungewollte Freisetzung bei einem Unfall. Dieser Artikel wird die ungewollten Risiken diskutieren – für die Missbrauchsrisiken sei auf den Artikel von Gregor Giersch und Markus Schmidt in diesem Heft verwiesen.

Die bereits eingangs gestellte Frage, inwieweit sich die Synthetische Biologie von der Gentechnologie unterscheidet, wird bei der Diskussion um deren Biosicherheit wieder relevant: Reichen die Biosicherheitskonzepte, die für die Gentechnologie in Kraft sind, für die Synthetische Biologie aus oder nicht? Hier soll argumentiert werden, dass sie in vielen Fällen nicht mehr greifen und dass demzufolge für die Synthetische Biologie Regelungsbedarf besteht. In der klassischen Gentechnologie wird vor einem Experiment zunächst geprüft, wie die Gefährlichkeit des geplanten transgenen Organismus einzuschätzen ist. Was ist über die potenziellen Gefahren des zu transferierenden Gens bekannt? Wie gefährlich ist der Donororganismus und wie gefährlich der Rezipient? Sind diese Fragen beantwortet, werden die Gefahrenpotenziale summiert und dementsprechend entschieden, ob und in welchem Labortyp das Experiment durchgeführt werden kann und ob die transgenen Organismen freigesetzt werden dürfen. Werden zum Beispiel Experimente an für den Menschen harmlosen Mikroben wie der Bä-

cker- und Bierhefe *Saccharomyces cerevisiae* durchgeführt, können die Versuche in einem Labor mit der Sicherheitsstufe 1 durchgeführt werden. Auf der anderen Seite der Skala stehen Experimente mit beispielsweise dem Ebola-, Pocken- oder Marburg-Virus. Können die biologischen Agenzien, mit denen gearbeitet wird, eine schwere Krankheit beim Menschen hervorrufen und ist die Gefahr einer Verbreitung in der Bevölkerung unter Umständen groß und normalerweise eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung nicht möglich, so dürfen die Experimente – wenn überhaupt – nur in einem der wenigen Labore mit Sicherheitsstufe 4 durchgeführt werden, wie es zum Beispiel vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg betrieben wird. Die klassische Methode der Risikobewertung durch das Summieren der Einzelgefahren kommt bei der Synthetischen Biologie allerdings schnell an ihre Grenzen und greift häufig nicht mehr. Während in der klassischen Gentechnik Gefahren durch den Vergleich der manipulierten Organismen mit dem natürlichen Vorbild eingeschätzt werden, ist das in der Synthetischen Biologie nicht mehr möglich, da die natürlichen Referenzen und Vergleichswerte fehlen, nach denen man sich richten könnte. Handelt es sich einfach um die neue Kombination vieler Gene unterschiedlichsten Ursprungs, kann man sich gerade noch vorstellen, dass eine Prognose – wenn auch mit vielen Unbekannten – gemacht werden kann. Wird allerdings ein auf dem Reißbrett entworfenes synthetisches Gen genutzt, gibt es überhaupt keine Vergleichswerte mehr, und eine Gefahrenprognose wird unmöglich. Das größte Problem bei der Bewertung der ungewollten Risiken ist demnach die starke Abweichung der synthetischen Organismen von bekannten und gut untersuchten natürlichen Organismen.

Zudem steigt der Unsicherheitsfaktor bei Prognosen über die Sicherheit der neu

entwickelten Organismen, je weiter die Eingriffstiefe und je größer die Komplexität der Veränderungen sind. Zusammenfassend greifen die Methoden der Technikfolgenbeurteilung, wie sie bei der klassischen Gentechnik eingesetzt werden, nicht. Bei der Entwicklung neuer und für die Synthetische Biologie angemessener Methoden der Technikfolgenbeurteilung könnten Erfahrungen, die in ganz anderen Gebieten der Technikfolgenbeurteilung gemacht wurden, hilfreich sein. Im Umgang mit schwer zu prognostizierenden Risiken könnten Biosicherheitskonzepte, die für die Nanotechnologie, die organische Chemie oder für großtechnologische Anlagen entwickelt wurden, ausgewertet und für die Synthetische Biologie angepasst werden. Allerdings bleibt auch nach einer so gearbeiteten Überarbeitung der Methoden der Technikfolgenbeurteilung noch ein Problem offen. Die designten Mikroben sind Lebewesen, die im Gegensatz zu Atommeilern ihr Eigenleben entwickeln, evolvieren und eventuell Eigenschaften hervorbringen, die nicht mehr im Sinne ihrer Erfinder sind. Im Falle von nicht freigesetzten synthetischen Organismen ist die Gefahr eingrenzbar, da die Mikroben, die ungeplant gefährliche Eigenschaften entwickelt haben, vernichtet werden können und so keine Gefahr für die Allgemeinheit darstellen. Ist ein neuer Mikrobenstamm allerdings einmal freigesetzt, kann diese Freisetzung nicht mehr rückgängig gemacht werden. Das Kriterium der Rückholbarkeit sollte dementsprechend eine wichtige Rolle in einem für die Synthetische Biologie neu zu entwickelnden Biosicherheitskonzept spielen.

Gefahrenzenarien

Zur politischen Bewertung der Biosicherheit (*biosafety*) der Synthetischen Biologie und zur Klärung, ob in bestimmten Bereichen eine Freigabe, das Vorsorge- oder

Sicherheitsprinzip oder ein Moratorium angemessen ist, stellt sich zunächst die Frage, welche Gefahrenzenarien vorstellbar sind. Ähnlich wie bei der klassischen Gentechnologie besteht das Risiko, dass freigesetzte Designermikroben neben dem intendierten Nutzen Eigenschaften entwickeln, die zur direkten Gefahr für die menschliche Gesundheit werden oder Umweltschäden verursachen könnten. Bei der Prognose dieser Gefahren unterscheidet sich die Synthetische Biologie allerdings von der klassischen Gentechnologie, weil beispielsweise nicht in der Natur vorkommende Gene oder ein künstliches genetisches Alphabet (XNA = Xeno-Nukleinsäuren) verwendet werden, deren Auswirkungen auf die natürliche Umwelt noch vollkommen unerforscht sind. Auch sind die neu designten Mikroben zum Teil mit so vielen neuen Genen ausgestattet, dass deren Eigenschaften im Zusammenspiel mit der Umwelt schwer einzuschätzen sind. Die Prognose ist also mit einem wesentlich höheren Grad an Unsicherheit verbunden, als das bei der Gentechnik der Fall ist. Auch könnten synthetische Gene den natürlichen Genpool potenziell in einer Weise verändern, die für den Menschen schädliche Auswirkungen hat. Bei gezielten Freisetzungen wird derzeit diskutiert, vermehrt auf Organismen zu setzen, die auf XNA basieren, da zu erwarten sei, dass sich in einer Art Parallelwelt diese mit natürlichen Organismen nicht austauschen könnten. Die Synthetische Biologie soll hier also als ihre eigene Sicherheitstechnik fungieren. Allerdings ist dieses Konzept noch nicht experimentell validiert, und auch mögliche Nebenwirkungen sind noch völlig unklar. Auch eine unkontrollierbare genetische Verselbstständigung synthetischer Organismen, die sich über kurz oder lang bis hin zu gefährlichen Organismen auswachsen können, ist denkbar. Neben den möglichen Risiken durch freigesetzte synthetische

Organismen ist die ungewollte Kreation eines tödlichen Mikrobenstamms im Labor vorstellbar, wobei hier ein möglicher Schaden eingrenzbar bleibt. Die genannten Risiken können sich potenzieren, umso weniger biologische Weitsicht der Experimentator vorweisen kann. Mit der Vereinfachung der Arbeitsabläufe in der Synthetischen Biologie haben aber immer mehr Menschen außerhalb der traditionellen Biotechnologiegemeinschaft Zugang zu der Technologie erhalten. Synthetische Organismen können auch von Menschen entwickelt und hergestellt werden, die nur eine geringe biologische Ausbildung haben und nicht über die biologische Weitsicht verfügen, Risiken zu beurteilen oder potenzielle Risikoszenarien zu entwickeln. Bereits jetzt gibt es eine kleine Bewegung, die Garagenbiologie, *Do-it-yourself*-Biologie oder Biohacking betreibt. In diesen Fällen finden die Experimente vollkommen losgelöst vom akademischen Umfeld und den Selbstkontrollmechanismen der Wissenschaft statt. Die Agenda zur Vereinfachung der Arbeitsabläufe und Möglichkeiten des *Dual Use* führt auch zu einem erheblichen Biosicherheitsproblem im Fall von vorsätzlichen Missbrauch (wie der Beitrag zu *biosecurity risks* von Gregor Giersch und Markus Schmidt zeigt).

Die meisten Arbeiten in der Synthetischen Biologie sind rechtlich als gentechnische Arbeiten einzuordnen und dementsprechend gesetzlich geregelt. Allerdings herrscht Unklarheit bei der rechtlichen Einordnung von *de-novo*-Organismen, also dem Spezialfall der kompletten Synthese von Mikroben im Reagenzglas. Noch ist es nicht zwar gelungen, ein Bakterium vollständig im Reagenzglas zu synthetisieren. Wie konkret aber die Bemühungen zur Schaffung neuen Lebens sind, zeigt sich in den jüngsten Veröffentlichungen der Gruppe um Craig Venter. Es ist momentan unklar, ob Organismen unter das Gentechnikrecht oder das Che-

mikalienrecht fallen: Neu synthetisierte Mikroorganismen fallen in der EU-Richtlinie über die Anwendung genetisch veränderter Organismen im geschlossenen System (Richtlinie 2009/41/EG) unter den Begriff „Mikroorganismen“ – der Artikel 2 (b) spricht aber von einem Organismus, der durch bestimmte Methoden verändert wird. Dies ist bei der *de-novo*-Synthese von Organismen allenfalls der Fall, wenn man die Ausgangsstoffe als Organismen bezeichnet und die Synthese als eine Änderung der beteiligten Komponenten ansieht. Was die REACH-Verordnung (Verordnung [EG] 987/2008) zur Registrierung, Bewertung und Zulassung von Chemikalien betrifft, so definiert sie in Artikel 3 Nr. 3 den Stoff, für den die Verordnung gilt, als chemisches Element und seine Verbindungen als solche in natürlicher Form oder gewonnen durch ein künstliches Herstellungsverfahren. So dürften auch Verbindungen von Verbindungen unter diese Definition fallen. Es ist also zu klären, wie die Ausgangsprodukte zu definieren sind. Davon hängt die Einordnung in das Gentechnikrecht oder Chemikalienrecht ab.

1. Anpassung der Methoden zur Technikfolgenbeurteilung

Wie im ersten Teil dargelegt, greifen die bei der Gentechnik eingesetzten Methoden der Technikfolgenbeurteilung bei der Synthetischen Biologie nicht in ausreichender Weise. Während die Gentechnik bisher danach beurteilt wurde, inwieweit die manipulierten Organismen dem natürlichen Vorbild ähneln, laufen Vergleiche bei der Synthetischen Biologie schnell ins Leere, da es keine natürlichen Referenzen gibt. Außerdem werden allein durch die Quantität der Änderungen Prognosen schnell so komplex, dass Risikoszenarien mit einem hohen Grad an Unsicherheit verbunden sind. Die Methoden der Technikfolgenbeurteilung müssen unter Einbeziehung der Erfahrungen

aus anderen Technologiegebieten mit hochgradig unsicheren Risikoprognosen und unter besonderer Berücksichtigung der Rückholbarkeit überarbeitet werden. Diese neuen Methoden müssen implementiert werden, wobei vor allem die folgenden Rechtsnormen zu berücksichtigen sind: die Europäische Richtlinie über die Anwendung genetisch veränderter Organismen im geschlossenen System (Richtlinie 2009/41/EG), das Gentechnikgesetz, die Gentechniksicherheitsverordnung und die Europäische Richtlinie 2001/18/EG über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt.

2. Selbstkontrolle der Wissenschaft fördern

Vor dem Hintergrund der rasanten Entwicklung der Synthetischen Biologie und der potenziell weitreichenden gesellschaftlichen Folgen dieser neuen Technologie ist die Politik auf ein gewisses Maß an Selbstkontrolle durch die Wissenschaft angewiesen, da sie nicht in der Kürze der Zeit regulatorisch reagieren kann. Und in der Tat ist bei vielen Synthetischen Biologen eine größere Offenheit zu beobachten, das eigene Tun gesellschaftlich zu diskutieren, als dies bei den Gentechnologen der 1980er-Jahre der Fall war. Das mag teilweise aus dem Antrieb geschehen, die eigene wissenschaftliche Existenz zu schützen und biotechnischen Spielraum bei größtmöglicher biopolitischer Opportunität sicherzustellen. Dies ist an und für sich nicht verwerflich, solange die Eigeninteressen der Forscher nicht mit der wissenschaftlichen Einschätzung der Risiken in Konflikt geraten. Die von diesen Interessen unabhängige Selbstkontrolle der Wissenschaft könnte zum Beispiel durch Schaffung geeigneter interdisziplinärer Diskussionsplattformen unterstützt werden. Außer-

dem sollten frühzeitige ethische Begleitforschung und kritische Reflexion auf die verantwortungsvolle Wahrnehmung der Forschungsfreiheit in der Wissenschaft gefördert werden.

3. Biologenvorbehalt und Verankerung in Hochschulkurrikula

Durch die Vereinfachung der Arbeitsabläufe in der Synthetischen Biologie wird diese Technologie immer mehr Forschern zugängig, die nicht oder nur gering biologisch gebildet sind und denen somit die biologische Weitsicht für mögliche Risiken fehlt. Vor diesem Hintergrund ist – vergleichbar dem Arztvorbehalt bei zum Beispiel diagnostischen Anwendungen – über einen Biologenvorbehalt in der Synthetischen Biologie nachzudenken. Konkret würde das bedeuten, dass entweder mindestens ein Biologe direkt involviert sein sollte oder zumindest vorab die geplanten Experimente durch einen Biologen begutachtet werden. Außerdem sollte die feste Verankerung der biologischen Sicherheit in den Hochschulkurricula angestrebt werden.

4. Moratorium auf Freisetzungen

Angesichts der diskutierten Unterschiede gegenüber der Gentechnik kann bei dem gegenwärtigen Kenntnisstand für den Umgang mit dieser neuen Technologie abgeleitet werden, dass die Synthetische Biologie nicht automatisch wie die klassische Gentechnik behandelt werden kann. Vor allem in Fällen mit hoher Komplexität und unsicherer Prognose ist demnach das Vorsorgeprinzip verstärkt anzuwenden. Dies bedeutet vor dem Hintergrund der fehlenden Rückholmöglichkeit, auf Freisetzungen zu verzichten und in Fällen, in denen XNA und künstliche Gene zum Zuge kommen, auch über ein Moratorium zu diskutieren.