



Synthetische Biologie **Synthetic Biology**

Standortbestimmung
Position Paper

Ständige Senatskommission
für Grundsatzfragen der Genforschung
der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Permanent Senate Commission
on Genetic Research
of the German Research Foundation

Stand: Juli 2018

Ansprechpartner:

Dr. Nikolai Raffler

Lebenswissenschaften 1: Molekulare und Organismische Biologie

Tel.: +49 228 885-2441

nikolai.raffler@dfg.de

Umschlagbild: DFG/Raffler

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort.....	4
2	Zusammenfassung und Empfehlungen	5
3	Einführung	7
4	Wissenschaftliche Entwicklungen	9
4.1	Zentrale Werkzeuge und Technologien zur Umsetzung des Konzepts der Synthetischen Biologie	9
4.2	Prinzipien und Ansätze der Synthetischen Biologie	11
4.3	Anwendungen der Synthetischen Biologie.....	16
5	Die Synthetische Biologie in der öffentlichen Debatte	18
5.1	Bewertung der biologischen Sicherheit.....	18
5.2	Ethische Debatte	21
5.3	Diskussionen in der Politik.....	25
6	Anhang.....	27
6.1	Zusammensetzung der Arbeitsgruppe	27
6.2	Mitglieder der Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung.....	27
	Position Paper Synthetic Biology	31

1 Vorwort

Technologische Möglichkeiten bergen Chancen und Risiken. Das ist im Bereich der Wissenschaften nicht anders als in den übrigen Teilen der Gesellschaft. Stets geht es darum, Vor- und Nachteile gegeneinander abzuwägen und inhaltliche Einschätzungen gemeinsam mit anderen zu diskutieren. Voraussetzung für solche Prozesse gesellschaftlicher, wissenschaftlicher und wissenschaftspolitischer Urteilsbildung sind an der Sache orientierte Informationen. Dazu möchte die DFG mit der vorliegenden Standortbestimmung zur Synthetischen Biologie einen Beitrag leisten. Sie ordnet die wissenschaftlichen Entwicklungen seit Veröffentlichung einer ersten Stellungnahme aus dem Jahr 2009 ein und beleuchtet öffentliche Diskussionen und mögliche Handlungsbedarfe.

Eine besondere Herausforderung der Synthetischen Biologie ist die mangelnde Abgrenzbarkeit der darunter fallenden Fachgebiete und die aus deren Ergebnissen erwachsenden Anwendungsperspektiven.

Die technologischen Entwicklungen, die aus der Synthetischen Biologie hervorgehen, sind vielfältig und bergen großes Potenzial – mit vielen Chancen, aber auch möglichen Risiken. Die Versachlichung der Debatte ist daher von besonderer Bedeutung, wenn es darum geht, kritische Reflexion und diskursive Rationalität zu ermöglichen.

Wissenschaftsgeleitete Urteilskraft ist jederzeit vonnöten, um wissenschaftliche aber auch politische Entscheidungen treffen zu können. Im Vorfeld sollte es jedoch eine sorgfältige Vorbereitung der Entscheidungsgrundlage geben. Die vorliegende Standortbestimmung, inhaltlich mitgetragen von der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, will dazu beitragen.

Möge sie die interessierten Leserinnen und Leser bereichern und den politisch Verantwortlichen nützen.

September 2018

Professorin Dr. Katja Becker

Vizepräsidentin

Deutsche Forschungsgemeinschaft

Vorsitzende der Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung

2 Zusammenfassung und Empfehlungen

Eine Vielzahl methodischer Neu- und Weiterentwicklungen haben die Arbeiten im Rahmen der Synthetischen Biologie seit einer ersten Betrachtung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften im Jahr 2009 vorangebracht. In der vorliegenden Standortbestimmung werden die seither erfolgten wesentlichen wissenschaftlichen Fortschritte benannt, und eine Einordnung in die aktuellen öffentlichen Debatten wird vorgenommen.

Als Kernaussagen dieser Standortbestimmung können festgehalten werden:

- Von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern wird Synthetische Biologie als eine Herangehensweise, ein Konzept verstanden. Es handelt sich nicht um ein inhaltlich klar umrissenes, definiertes Forschungsfeld.
- Notwendig ist eine klare Unterscheidung zwischen diesem Konzept und den zugrunde liegenden Methoden und Techniken. Die in öffentlichen Diskussionen oft zu beobachtende Vermischung der Begrifflichkeiten, insbesondere die Gleichsetzung von methodischen Ansätzen mit Synthetischer Biologie, ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht zielführend.
- Die neuen Möglichkeiten zur Genomsynthese und Genomeditierung haben als zentrale Werkzeuge und Technologien zur Umsetzung des Konzepts der Synthetischen Biologie bedeutende Ergebnisse hervorgebracht. Ausbau und Weiterentwicklung der Prinzipien und Ansätze der Synthetischen Biologie bergen auch für die Zukunft hohes Innovationspotenzial.
- Diese Nutzungspotenziale müssen mit möglichen Risiken – für die biologische Sicherheit (Biosafety) und den möglichen Missbrauch (Biosecurity und Dual Use) – sowie hinsichtlich ethischer Fragen abgewogen werden. Dafür ist eine spezifische Einzelfallbetrachtung geplanter Arbeiten notwendig.
- Bezüglich der biologischen Sicherheit lassen die zum jetzigen Zeitpunkt bekannten Arbeiten kein neues Gefährdungspotenzial erkennen. Sie werden durch existierende Regelungen, insbesondere das Gentechnikgesetz und das Cartagena-Protokoll, adäquat abgedeckt.
- Die ethischen Fragen, die sich aus den Forschungsansätzen der Synthetischen Biologie ergeben, sind nicht neu. Sie können in das bisherige Spektrum ethischer Fragen im Bereich der Gentechnologie und der Stammzellforschung eingeordnet werden. Das heißt jedoch nicht, dass sich diese Fragen auch in Zukunft erübrigen. Die Gefahr der Grenzüberschreitung besteht dann, wenn der Mensch die Steuerungsmacht über die von ihm entwickelten Technologien verliert – sei es, dass die Technologien selbst außer Kontrolle geraten und nicht mehr seiner Steuerung un-

terliegen, sei es, dass es zu irreversibler Zerstörung der Umwelt und menschlicher Lebensbedingungen kommt. Unerlässlich ist daher eine proaktive ethische Begleitung der wissenschaftlichen Fortschritte.

- Zudem sollte auch weiterhin ein enges Monitoring der Entwicklungen durch die Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS) erfolgen. Das Augenmerk sollte dabei vor allem auf neuartige Konzepte gelegt werden, insbesondere die Ideen zur Entwicklung autonom replizierender Systeme, die ohne eine natürliche Blaupause erzeugt werden („artificial life“). Diese sind derzeit noch weit von einer Realisierung entfernt. Gleichwohl ist es unentbehrlich, die Entwicklungen aufmerksam und proaktiv zu begleiten und vorausschauend mögliche regulatorische und ethische Fragen zu diskutieren, um notwendige Anpassungen rechtzeitig vornehmen zu können. So ist zu klären, welchen Regelungen solche Systeme, die nicht zwangsläufig als gentechnisch veränderte Organismen klassifiziert werden müssen, unterfallen und wie die Kriterien für eine adäquate Risikoabschätzung und – wenn notwendig Sicherheitsmaßnahmen – gestaltet sein sollten. Zudem ist eine proaktive ethische Begleitung, in der Chancen und Risiken gegeneinander abgewogen werden, erforderlich.
- Fragen der Synthetischen Biologie sind in den vergangenen Jahren immer wieder Gegenstand der gesellschaftlichen und politischen Diskussion gewesen. Der Schwierigkeit in der Abgrenzung des Forschungsgebiets folgend, wurde dabei eine sehr heterogene und vielfach auch sehr weit gehende Auslegung des Begriffs „Synthetische Biologie“ vorgenommen, die auch neue gentechnische Methoden oder sogar die gesamte Gentechnologie umfasste. Aus Sicht der Wissenschaft ist dieser Ansatz wenig zielführend. Es ist zu unterscheiden zwischen durch existierende Gesetze und Vereinbarungen hinreichend regulierten Arbeiten und solchen, die neue Fragen aufwerfen.
- Auch die Diskussionen im Rahmen der Biodiversitätskonvention (Convention on Biological Diversity, CBD) sollten sich hinsichtlich der Sicherheitsbewertung von synthetisch-biologisch hergestellten Organismen insbesondere auf deren potenzielle neue Eigenschaften konzentrieren sowie auf solche Organismen, die weder gentechnisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne des Gentechnikgesetzes noch lebende veränderte Organismen (LVO) nach den Regelungen des Cartagena-Protokolls darstellen.

3 Einführung

In der Veröffentlichung „Synthetische Biologie – Standpunkte“¹ durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften – und die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften – wurden im Jahr 2009 die Chancen und Herausforderungen dieses Forschungsfelds betrachtet. Die Stellungnahme entstand auf Basis eines wissenschaftlichen Workshops, beleuchtet wurden einige ausgewählte Forschungsfelder sowie mögliche wissenschaftliche, gesellschaftliche und politische Chancen und Herausforderungen.

Die Synthetische Biologie ist ein noch immer recht junger Forschungszweig an der Schnittstelle von Biologie und Ingenieurwissenschaften. Mit einem synthetisch-biologischen Ansatz werden das Design und die Herstellung von biologischen Systemen mit neuen Funktionalitäten oder einer neuen Kombination von Funktionalitäten angestrebt, zu denen bisher noch kein Pendant aus der Natur bekannt ist. In diesem Zusammenhang verfolgt die Synthetische Biologie unterschiedliche Konzepte, die sich von der Generierung biologischer Bausteine über ganze Netzwerke von Biomolekülen bis hin zur De-novo-Synthese von natürlichen Systemen (Zellen) erstrecken.

Schon im Rahmen der Stellungnahme aus dem Jahr 2009 wurde betont, dass Synthetische Biologie kein klar umgrenztes Forschungsgebiet darstellt. Eine strikte Abgrenzung von den seit mehr als 40 Jahren im Einsatz befindlichen gentechnischen und biotechnologischen Verfahren ist nicht möglich. Auch ist es nicht zielführend, die Synthetische Biologie allein über ein Methodenspektrum zu definieren. Synthetische Biologie kann eher als eine Weiterentwicklung der beteiligten Disziplinen und der von ihnen verfolgten Ziele verstanden werden. Hierbei arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der unterschiedlichsten Fachrichtungen zusammen, um biologische Systeme mit neuen, definierten Eigenschaften zu konzipieren. Aus Sicht der Wissenschaft begründet allein die konzeptuelle Strategie zur Erzielung eines Ergebnisses die Begrifflichkeit der Synthetischen Biologie.

Nach wie vor liegen die Hauptanwendungsgebiete der Synthetischen Biologie im Bereich der Grundlagenforschung. Es gibt aber mittlerweile erste prominente Anwendungsbeispiele im biotechnologischen Sektor (zum Beispiel pharmazeutisch aktive Substanzen, Plattformchemikalien, Bioplastik). In den meisten Fällen ist – ganz im Sinne des oben beschriebenen Ansatzes – nicht das Produkt selbst, sondern der Herstellungsweg synthetisch oder durch Werkzeuge und Methoden der Synthetischen Biologie optimiert.

Aufgrund der nur unscharf möglichen Definition des Feldes wird in öffentlichen Diskussionen oft ein sehr weit gefasster Begriff zugrunde gelegt, der große oder teilweise auch alle Bereiche der Gentechnologie und Molekularbiologie umfasst. Die Begriffsdefinition beeinflusst dabei die Art

¹ DFG, acatech, Leopoldina. Synthetische Biologie. Standpunkte. 2009, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

und Weise, wie die Diskussion geführt wird. Das führt zum Teil zu Debatten und Empfehlungen zum Umgang mit Synthetischer Biologie, die zu existierenden Regelungen redundant sind oder diesen sogar zuwiderlaufen können.

In den vergangenen Jahren gab es eine Reihe von neuen wissenschaftlichen Entwicklungen im Bereich der Synthetischen Biologie, die in Teilen prominent in den Medien diskutiert wurden. In der vorliegenden Standortbestimmung sollen zunächst die wesentlichen wissenschaftlichen Fortschritte der zurückliegenden Jahre eingeordnet und anschließend die öffentliche und politische Diskussion zur Synthetischen Biologie beleuchtet und mögliche neue Handlungsbedarfe analysiert werden.

4 Wissenschaftliche Entwicklungen

In der Wissenschaft hat sich das Verständnis entwickelt, Synthetische Biologie als übergreifendes Konzept zur rationalen, wissensbasierten und modularen Konstruktion biologischer Systeme anzusehen. In diesem Sinne haben sich bestimmte Herangehensweisen als beispielhaft für diesen Forschungszweig herauskristallisiert: zielgerichteter Auf- und Umbau bestehender biologischer oder auf biologischen Prinzipien beruhender Systeme, um bisher in der Natur nicht oder nicht in dieser Kombination beschriebene Funktionalitäten zu schaffen. Hierbei sollen verstärkt Designkonzepte aus den technischen Ingenieurwissenschaften zur Anwendung kommen, wie beispielsweise Standardisierung, Modularität und Orthogonalität, die – so die ideale Vorstellung – eine umfassende Konstruktion neuartiger und gleichzeitig funktionaler Systeme am Reißbrett erlauben.

Modularität: Schrittweise Zerlegung eines komplexen Systems in möglichst eindeutig definierte funktionelle Untereinheiten und Komponenten. Ein Gen, ein Protein oder ein ganzer Stoffwechselweg können beispielsweise ein entsprechendes Modul darstellen.

Orthogonalität: Im Sinne des ingenieurwissenschaftlichen Prinzips wird darunter der gezielte Ersatz von Systemkomponenten durch fremde, weitgehend autonom agierende Bauteile verstanden. So wird gewissermaßen eine „biologische Parallelwelt“ durch nicht natürlich vorkommende Biomoleküle geschaffen.

Davon abzugrenzen ist der Weg, den man beschreiten muss, um zu den genannten Funktionalitäten zu gelangen. Dieser vereint oftmals eine Vielzahl von Technologien, die der Gentechnik, der Biotechnologie, aber auch den Ingenieurwissenschaften oder der Chemie zuzuordnen sind.

Im Folgenden sollen zunächst die technologischen Entwicklungen (Werkzeuge und Technologien) näher beleuchtet und im Anschluss übergeordnete Prinzipien dargestellt werden.

4.1 Zentrale Werkzeuge und Technologien zur Umsetzung des Konzepts der Synthetischen Biologie

Die Entwicklungen in der Synthetischen Biologie haben – genauso wie die Forschung in den gesamten Lebenswissenschaften – sehr vom rasanten Fortschritt in der Entwicklung neuer oder der Weiterentwicklung bestehender Technologien in den letzten Jahren profitiert. Gleichzeitig waren die Anforderungen und Herangehensweisen der Synthetischen Biologie Treiber des technologischen Fortschritts. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben – inspiriert vom Konzept der Synthetischen Biologie – bereits bestehende Techniken weiterentwickelt oder in Ermangelung spezifischer Werkzeuge neu erfunden. Diese Methoden werden in der ganzen Breite der Lebenswissenschaften eingesetzt, sie sind nicht auf den Einsatz innerhalb der Synthetischen Biologie begrenzt oder gar der Synthetischen Biologie gleichzusetzen.

So ist die Herstellung synthetischer DNA und deren Nutzung – eine Entwicklung, die viele synthetisch-biologische Ansätze erst möglich gemacht hat – mittlerweile eine Routineanwendung in der gesamten lebenswissenschaftlichen Forschung. Durch neue Technologieentwicklungen, wie zum Beispiel Miniaturisierung der Synthese durch Mikrofluidiksysteme, lichtgesteuerte Synthesechemie in Verbindung mit Lithografieverfahren, DNA-Laser-Printing oder Synthese via Nanoporen, sind zukünftig effizientere Synthesen, verbunden mit weiteren Kostensenkungen, zu erwarten.^{2,3,4,5} Dies ermöglicht neue Anwendungen, zum Beispiel die Synthese von großen Genomabschnitten.

Die DNA-Assemblierung ist weiterhin ein stark wachsendes Feld der Technologieentwicklung. In den letzten Jahren ist eine Reihe immer zuverlässigerer und effizienterer Methoden zum Auf- und Zusammenbau von DNA-Molekülen entwickelt worden. Dadurch wird die Generierung von DNA im Megabasen-Bereich (1 Megabase = 1 Million Basenpaare) möglich, also auf der Größenskala bakterieller Genome. Diese Entwicklungen haben die Forschung zu synthetisch hergestellten Genomen und die umfangreiche Modifikation von Genomen stark befördert. Beispiele sind die Synthese und teilweise Modularisierung (physische Sortierung der Gene in funktionelle Gruppen) eines *Mycoplasma*-Minimalgenoms^{6,7} (siehe dazu auch Abschnitt 4.2) und das Synthetic-Yeast-2.0-Projekt⁸. Zwar handelt es sich zurzeit noch größtenteils um Wunschdenken, aber auch Pläne, das vollständige Humangenom zu synthetisieren, werden bereits diskutiert.⁹

Die Verfügbarkeit von Technologien zur gezielten Veränderung der natürlich vorhandenen genetischen Information lebender Organismen hat in den letzten Jahren ebenfalls stark zugenommen. Einige dieser Technologien werden unter den Begriffen Genomeditierung oder Genomchirurgie zusammengefasst. Viele rationale Technologien der Synthetischen Biologie haben den Sprung von der grundlagenorientierten Forschung in die praktische Anwendung erfolgreich vollzogen.

² Chow BY, Emig CJ, Jacobson JM. Photoelectrochemical synthesis of DNA microarrays. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106:15219–15224.

³ Lee CC, Snyder TM, Quake SR. A microfluidic oligonucleotide synthesizer. Nucleic Acids Res, 2010, 38:2514–2521.

⁴ Olasagasti F, Lieberman KR, Benner S, Cherf GM, Dahl JM, Deamer DW, Akeson M. Replication of individual DNA molecules under electronic control using a protein nanopore. Nat Nanotechnol, 2010, 5:798–806.

⁵ Stoloff DH, Wanunu M. Recent trends in nanopores for biotechnology. Curr Opin Biotechnol, 2013, 24:699–704.

⁶ Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, Noskov VN, Chuang RY, Algire MA, Benders GA, Montague MG, Ma L, Moodie MM, Merryman C, Vashee S, Krishnakumar R, Assad-Garcia N, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Young L, Qi ZQ, Segall-Shapiro TH, Calvey CH, Parmar PP, Hutchison CA 3rd, Smith HO, Venter JC. Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. Science, 2010, 329:52–56.

⁷ Hutchison CA 3rd, Chuang RY, Noskov VN, Assad-Garcia N, Deerinck TJ, Ellisman MH, Gill J, Kannan K, Karas BJ, Ma L, Pelletier JF, Qi ZQ, Richter RA, Strychalski EA, Sun L, Suzuki Y, Tsvetanova B, Wise KS, Smith HO, Glass JI, Merryman C, Gibson DG, Venter JC. Design and synthesis of a minimal bacterial genome. Science, 2016, 351:aad6253.

⁸ <http://syntheticyeast.org>

⁹ Boeke JD, Church G, Hessel A, Kelley NJ, Arkin A, Cai Y, Carlson R, Chakravarti A, Cornish VW, Holt L, Isaacs FJ, Kuiken T, Lajoie M, Lessor T, Lunshof J, Maurano MT, Mitchell LA, Rine J, Rosser S, Sanjana NE, Silver PA, Valle D, Wang H, Way JC, Yang L. The Genome Project-Write. Science, 2016, 353:126–127.

Durch Multiplexverfahren mit gerichteter Evolution (multiplex automated genome engineering, MAGE)¹⁰ konnte eine Änderung und Erweiterung des genetischen Codes erreicht werden. Mittels dieser Technologie können die natürlichen Prinzipien der Evolution automatisiert und beschleunigt werden, um Mikroorganismen und deren Genome systematisch zu optimieren. Ganz entscheidenden Einfluss auf die Molekular- und Zellbiologie und damit auch auf das Feld der Synthetischen Biologie hatte sicherlich die Einführung der CRISPR/Cas-Technologie¹¹ im Jahr 2012. Dadurch wurde die Erzeugung zielgerichteter genetischer Modifikationen (sowohl Entfernen als auch Einfügen oder Austausch von DNA-Sequenzen) von Bakterien bis hin zu höheren multizellulären Organismen (Pilze, Pflanzen, Tiere, Mensch) extrem vereinfacht und beschleunigt. CRISPR/Cas-basierte Technologien haben inzwischen breit in viele Bereiche der Grundlagen- oder anwendungsorientierten lebenswissenschaftlichen Forschung Einzug gehalten. Sie werden allerdings in der öffentlichen Wahrnehmung immer häufiger mit Synthetischer Biologie gleichgesetzt bzw. Synthetische Biologie wird auf diese Technologien reduziert. CRISPR/Cas wurde zunächst durch erkenntnisorientierte mikrobiologische Grundlagenforschung entdeckt. Das Konzept der Synthetischen Biologie hat zur Entwicklung von CRISPR/Cas in ein anwendbares Werkzeug beigetragen und nutzt diese Technologie nun – genauso wie auch viele andere lebenswissenschaftliche Disziplinen, einschließlich der Medizin.

Als neue Entwicklung kann auch die verstärkte Kombination des rationalen molekularen Designs mit experimenteller (darwinistischer) Evolution auf Protein- und funktioneller RNA-Ebene, aber auch auf Organismus- oder Virus-Ebene gesehen werden (Adaptive Laboratory Evolution). Experimentelle Evolution wird immer häufiger in Kombination mit synthetisch-biologischen Ansätzen zur Optimierung genutzt, beispielsweise um ein rational entworfenes und implementiertes Startsystem (zum Beispiel einen synthetischen Stoffwechselweg) weiter zu verbessern. Alternativ kann durch ein rationales, synthetisches System Selektionsdruck in eine bestimmte Richtung erzeugt werden im Sinne einer gerichteten Evolution. Dadurch wird das ursprünglich stark betonte Design-/Engineering-Prinzip der Synthetischen Biologie ergänzt.¹²

4.2 Prinzipien und Ansätze der Synthetischen Biologie

Exemplarisch werden nachfolgend an einigen Beispielen wichtige grundlegende Prinzipien oder auch Trends – ohne den Anspruch auf Vollständigkeit – skizziert, um synthetisch-biologische Konzepte zu veranschaulichen. Die jeweiligen Prinzipien sind untereinander kombinierbar und grenzen sich somit nicht vollständig voneinander ab. Erneut muss herausgestellt werden, dass

¹⁰ Wang HH, Isaacs FJ, Carr PA, Sun ZZ, Xu G, Forest CR, Church GM. Programming cells by multiplex genome engineering and accelerated evolution. *Nature*, 2009, 460:894–898.

¹¹ Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 2012, 337:816–821.

¹² Mans R, Daran JG, Pronk JT. Under pressure: evolutionary engineering of yeast strains for improved performance in fuels and chemicals production. *Curr Opin Biotechnol*, 2018, 50, 47–56.

zwischen den molekulargenetischen Methoden einerseits und den Konzepten der Synthetischen Biologie andererseits klar zu unterscheiden ist.

Top-down-Ansatz

Unter anderem wird hierunter die Verkleinerung eines bestehenden (meist mikrobiellen) Genoms verstanden.¹³ Damit soll zum Beispiel die minimale genetische Ausstattung eines Organismus identifiziert werden („Minimalgenom“), die beispielsweise für das Überleben unter bestimmten Bedingungen notwendig ist. Entsprechende Erkenntnisse können dann wiederum für die Herstellung von sogenannten „Protozellen“ (siehe unten) relevant sein. Beispielsweise kann ein bestehendes Minimalgenom als Ausgangspunkt für die weitere Etablierung komplexerer Zellfunktionalitäten genutzt werden. Der Auf- und Zusammenbau des oben genannten *Mycoplasma*-Minimalgenoms ist sicherlich eine herausragende synthetisch-chemische Leistung, allerdings zeigen schon Versuche einer Neusortierung der Gene, dass man wissenschaftlich vom echten Reißbrettdesign funktionsfähiger Genome noch weit entfernt ist.

Bottom-up-Konstruktion selbstreplizierender Systeme

Die Bottom-up-Konstruktion einer synthetischen Zelle aus individuellen, molekularen Komponenten („Protozelle“) wird aktuell als eine der größten wissenschaftlichen Herausforderungen gesehen. Die Fähigkeit, ein sich selbstreplizierendes, aus biologischen Bauteilen aufgebautes System herzustellen, bedeutet, die grundlegenden Prinzipien biologischen Lebens auf molekularer Ebene vollständig rational erfasst zu haben. Diese Ansätze versprechen die Beantwortung grundlegender biologischer Fragen des Lebens und bieten Chancen auf richtungweisende Technologieentwicklungen.¹⁴ Basierend auf den Entwicklungen und Erfolgen der letzten Jahre wird diskutiert, diese Herausforderung in einer internationalen und interdisziplinären Initiative mit einem Zeithorizont von zehn bis 20 Jahren anzunehmen und zu lösen. Mehrere Initiativen (MaxSynBio¹⁵ [Max Planck Gesellschaft, DE] + BaSyC¹⁶ [NL] + BrisSynBio¹⁷ [UK]) haben sich gegründet und vernetzt, um die grundlegenden Prinzipien zu erforschen, die für den Aufbau von zellähnlichen synthetischen Strukturen vonnöten sind.

Liposomen spielen auf dem Weg zum Aufbau synthetischer, zur Selbstreplikation befähigter Systeme eine entscheidende Rolle.¹⁸ Dabei handelt es sich um durch eine Lipidmembran begrenzte

¹³ Choe D, Cho S, Kim SC, Cho BK. Minimal genome: Worthwhile or worthless efforts toward being smaller? *Biotechnol J*, 2016, 11:199–211.

¹⁴ Jia H, Heymann M, Bernhard F, Schwille P, Kai L. Cell-free protein synthesis in micro compartments: building a minimal cell from biobricks. *N Biotechnol*, 2017, S1871-6784(16)32503-1.

¹⁵ www.maxsynbio.mpg.de

¹⁶ www.tudelft.nl/en/2017/tu-delft/dutch-researchers-join-forces-to-build-synthetic-cell

¹⁷ www.bristol.ac.uk/brissynbio

¹⁸ de Souza TP, Fahr A, Luisi PL, Stano P. Spontaneous encapsulation and concentration of biological macromolecules in liposomes: an intriguing phenomenon and its relevance in origins of life. *J Mol Evol*, 2014, 79:179–192.

Kügelchen oder Bläschen, die einer Zellhülle ähneln und als Kompartiment für biologische Reaktionen dienen. Durch das gezielte Zusammenfügen von Liposomen mittels eines 3-D-Druckers konnten bereits lichtgesteuerte künstliche, gewebeähnliche Strukturen generiert werden, sodass in Zukunft weitere interessante Erkenntnisse im Bereich des „tissue engineering“ zu erwarten sind.¹⁹ Bislang ist es jedoch noch nicht gelungen, autonom replizierende Systeme *de novo* zu erzeugen. Die Herstellung autonom oszillierender Systeme, die lediglich einer Energiezufuhr bedürfen, um eine sich ständig wiederholende Abfolge biochemischer Reaktionen unabhängig von weiteren äußeren Faktoren aufrecht zu halten, gelang bereits. Dies wird als eine der notwendigen Voraussetzungen zur Realisierung synthetischer Zellen gesehen.²⁰

Weitere Entwicklungen

Im Vergleich zur Herstellung einer Protozelle sind die Arbeiten zur Herstellung funktionaler, aber nicht autonom replizierender synthetischer Systeme weiter fortgeschritten. Solche In-vitro- (im Reagenzglas) und teilweise auch In-vivo-Modelle (die Module und Systeme können Bestandteil autonom replizierender Systeme sein oder werden) sind als weitere Konstruktionsansätze der Synthetischen Biologie zu sehen. Insbesondere die In-vitro-Zusammenstellung einzelner „Module“ zu komplexen „Systemen“, die so bisher in der Natur nicht beschrieben sind, ermöglicht neue Funktionalitäten, vor allem zur Herstellung neuer Stoffwechselwege. Beispielhaft kann hier der in der Natur nicht in dieser Kombination vorkommende, kürzlich publizierte CO₂-Fixierungsweg unter Verwendung von insgesamt 17 Enzymen aus neun verschiedenen Organismen, darunter drei technisch veränderte Enzyme, erwähnt werden.²¹ Für die funktionale Etablierung des neuen Stoffwechselwegs, der zunächst am Reißbrett entworfen wurde, waren allerdings mehrere nachträgliche Optimierungen und Modifikationen der eingesetzten Enzyme notwendig, damit diese unter den gleichen Reaktionsbedingungen funktionsfähig wurden.

In Anbetracht der Komplexität der biologischen Systeme und der neu zu realisierenden Funktionalitäten, können insbesondere Entwurfsverfahren aus den Systemwissenschaften für die Konzeption am Reißbrett herangezogen werden.²² Die systematische Natur dieser Methoden ermöglicht nicht nur den schnellen Entwurf der einzelnen Module und Systeme, es können darüber hinaus auch verschiedenste Vorhersagen schon *a priori*, also vor der Umsetzung im Labor, abgeleitet werden.²³ Diese umfassen beispielsweise den Einfluss von Störgrößen auf die ge-

¹⁹ Villar G, Graham AD, Bayley H. A Tissue-Like Printed Material. *Science*, 2013, 340:48–52.

²⁰ Loose M, Fischer-Friedrich E, Ries J, Kruse K, Schille P. Spatial regulators for bacterial cell division self-organize into surface waves in vitro. *Science*, 2008, 320:789–92.

²¹ Schwander T, Schada von Borzyskowski L, Burgener S, Cortina NS, Erb TJ. A synthetic pathway for fixation of carbon dioxide in vitro. *Science*, 2016, 354, 900–904.

²² Halter W, Tuza ZA, Allgöwer F. Signal differentiation with genetic networks. *Proceedings of the 20th IFAC World Congress, Toulouse, France*, 2017.

²³ Steel H, Papachristodoulou A. Design Constraints for Biological Systems That Achieve Adaptation and Disturbance Rejection. *IEEE Transactions on Control of Network Systems*, 2018, 5:807-817.

wünschte Funktion eines Moduls (Robustheit) oder auch das dynamische Verhalten des Gesamtsystems (Stabilität) und tragen somit dazu bei, die Wahrscheinlichkeit eines Kontrollverlusts abzuschätzen und minimieren zu können.

Bemerkenswert sind die Bestrebungen, DNA oder XNA (siehe unten) als digitalen In-vitro- und In-vivo-Informationsspeicher zu nutzen.^{24,25} Als entscheidende Vorteile werden die potenziell erreichbare enorme Speicherdichte (10^{18} Bytes pro mm^3) und besondere Langlebigkeit dieser Polymere genannt.^{26,27,28,29} Jedoch ist das Umschreiben von digitaler Information in DNA-Sequenz, die Synthese und das Auslesen der Information, derzeit noch aufwendig. Ähnlich wie in den letzten Jahren für die Sequenzierung von DNA wird aber auch für die DNA-Synthese eine Entwicklung hin zu niedrigeren Kosten erwartet. Somit kann DNA perspektivisch eine Alternative zur Langzeitdatenspeicherung basierend sowohl auf In-vitro- als auch auf In-vivo-Systemen darstellen.^{30,31}

Neben der möglichen Anwendung von DNA als Informationsspeicher werden DNA- und RNA-Polymere bereits als strukturbildende Bausteine in nanotechnologischen Anwendungen eingesetzt. Dabei kann die Form der Bausteine über ihre codierende Sequenz beeinflusst und entsprechend programmiert werden.³² Unter dem Begriff DNA- bzw. RNA-Origami werden sowohl In-vivo- als auch In-vitro-Anwendungen beschrieben, die neben der passiven Funktion als gerüstgebende Komponente auch komplexe Konstrukte mit spezifischen Funktionen umfassen, wie zum Beispiel DNA-Gerüste zur Optimierung von biosynthetischen Stoffwechselwegen³³ oder programmierbare Nanoroboter.³⁴ Die Limitierungen in der Synthese und Bereitstellung ausreichen-

²⁴ Church GM, Gao Y, Kosuri S. Next-generation digital information storage in DNA. *Science*, 2012, 337:1628.

²⁵ Shipman SL, Nivala J, Macklis JD, Church GM. CRISPR-Cas encoding of a digital movie into the genomes of a population of living bacteria. *Nature*, 2017, 547:345–349.

²⁶ Grass RN, Heckel R, Puddu M, Paunescu D, Stark WJ. Robust chemical preservation of digital information on DNA in silica with error-correcting codes. *Angw Chem Int Ed*, 2015, 54:2552–2555.

²⁷ Zhirnov V, Zadegan RM, Sandhu GS, Church GM, Hughes WL. Nucleic acid memory. *Nature Mater*, 2016, 15:366–367.

²⁸ www.technologyreview.com/s/607880/microsoft-has-a-plan-to-add-dna-data-storage-to-its-cloud

²⁹ www.sciencealert.com/microsoft-could-be-storing-data-on-dna-within-the-next-three-years

³⁰ Blawat M, Gaedke K, Hütter I, Chen XM, Turczyk B, Inverso S, Pruitt BW, Church GM. Forward Error Correction for DNA Data Storage. *Procedia Comput Sci*, 2016, 80:1011–1022.

³¹ Erlich Y, Zielinski D. DNA Fountain enables a robust and efficient storage architecture. *Science*, 2017, 355:950–954.

³² <http://cadnano.org>

³³ Castellana M, Wilson MZ, Xu Y, Joshi P, Cristea IM, Rabinowitz JD, Gitai Z, Wingreen NS. Enzyme clustering accelerates processing of intermediates through metabolic channeling. *Nat Biotechnol*, 2014, 32:1011–1018.

³⁴ Douglas SM, Bachelet I, Church GM. A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads. *Science*, 2012, 335:831–834.

der Mengen an sequenzspezifischer (und somit strukturspezifischer) DNA für In-vitro-Applikationen konnten im Labormaßstab bereits überwunden werden, sodass prinzipiell eine produktionstechnische Skalierbarkeit des DNA-Origami-Konzepts gegeben ist.³⁵

Große Fortschritte sind auch im Forschungsfeld der Xenobiologie zu beobachten.³⁶ Zielsetzung ist hier, natürliche Nukleinsäure-Moleküle (RNA, DNA) durch synthetische Nukleinsäure-Analoga (XNA) zu ersetzen, um damit eine höhere chemische Stabilität sowie eine Erweiterung des genetischen Codes und gleichzeitig auch die Herstellung von modifizierten Proteinen zu erreichen.³⁷ Inzwischen ist auch die In-vitro-Replikation von XNA gelungen.^{38,39} XNA-Bausteine können derzeit nicht durch natürliche oder modifizierte Organismen synthetisiert werden.

Die klinische Forschung kristallisiert sich zunehmend als weiteres Anwendungsfeld der Synthetischen Biologie heraus. Es kommen zum Teil komplexe Systeme zur Behandlung von Krankheitsbildern zum Einsatz, oftmals auch in Kombination mit elektrotechnischen und chemischen Modulen. Die biologische Komponente bildet dabei meist eine gentechnisch veränderte eukaryotische Zelle, die über chemische oder optische Signale zu einer vorgegebenen Antwort stimuliert wird. Die modifizierten Zellen sind nicht zur Selbstreplikation befähigt, bergen aber prinzipiell dieses Potenzial, sofern grundlegende Fragestellungen zur kontrollierten Replikation fremder Zellen in existierenden Geweben (zum Beispiel im menschlichen Körper) geklärt werden können. Prominente Beispiele umfassen die über Gedanken induzierbare Genexpression⁴⁰ oder die Verbesserung der Krankheitssymptome bei mit Diabetes- oder Schuppenflechte erkrankten Mäusen mittels programmierter genetischer Schaltkreise.^{41,42}

³⁵ Elbaz J, Yin P, Voigt CA. Genetic encoding of DNA nanostructures and their self-assembly in living bacteria. *Nat Commun*, 2016, 7:11179.

³⁶ Schmidt M, Pei L, Budisa N. Xenobiology: State-of-the-Art, Ethics, and Philosophy of New-to-Nature Organisms. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2018, 162:301–315.

³⁷ Malyshev DA, Dhami K, Lavergne T, Chen T, Dai N, Foster JM, Corrêa IR Jr, Romesberg FE. A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet. *Nature*, 2014, 509:385–388.

³⁸ Pinheiro VB, Holliger P. The XNA world: progress towards replication and evolution of synthetic genetic polymers. *Curr Opin Chem Biol*, 2012, 16:245–252.

³⁹ Pinheiro VB, Arangundy-Franklin S, Holliger P. Compartmentalized Self-Tagging for In Vitro-Directed Evolution of XNA Polymerases. *Curr Protoc Nucleic Acid Chem*, 2014, 57:9.9.1–18.

⁴⁰ Folcher M, Oesterle S, Zwicky K, Thekkottil T, Heymoz J, Hohmann M, Christen M, Daoud El-Baba M, Buchmann P, Fussenegger M. Mind-controlled transgene expression by a wireless-powered optogenetic designer cell implant. *Nat Commun*, 2014, 5:5392.

⁴¹ Ye H, Xie M, Xue S, Charpin-El Hamri G, Yin J, Zulewski H, Fussenegger M. Self-adjusting synthetic gene circuit for correcting insulin resistance. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1:0005.

⁴² Schukur L, Geering B, Charpin-El Hamri G, Fussenegger M. Implantable synthetic cytokine converter cells with AND-gate logic treat experimental psoriasis. *Sci Transl Med*. 2015, 7, 318ra201.

4.3 Anwendungen der Synthetischen Biologie

Die Forschung und Entwicklung im akademischen Umfeld hat inzwischen eine Vielzahl von Beispielen erbracht, die das Konzept der Synthetischen Biologie erfolgreich in eine meist prototypische Anwendung umsetzen. Der aus einem Hochschulkurs des Massachusetts Institute of Technology (MIT) im Jahr 2003 hervorgegangene Wettbewerb iGEM (international Genetically Engineered Machine) zeigt das kreative Potenzial eindrucksvoll auf. In der Folge konnten sich bereits auf Synthetische Biologie fokussierte wissenschaftliche Journale etablieren, wie zum Beispiel ACS Synthetic Biology.

Die Implementierung des Konzepts der Synthetischen Biologie im technisch-ökonomischen Sektor ist demgegenüber vergleichsweise wenig vorangeschritten, sofern das Kriterium einer bislang nicht oder nicht in der erzeugten Kombination beschriebenen Funktionalität herangezogen wird. Als Leuchtturmprojekte, bei denen eine Kombination aus „genetic engineering“ und Elementen der Synthetischen Biologie einen bedeutenden Beitrag zur Etablierung eines Produktionsprozesses lieferte, können die Herstellung von 1,4-Butandiol, Isobuten und Isopren gesehen werden, wobei die biotechnologische Herstellung von 1,4-Butandiol aus nachwachsenden Rohstoffen gleichzeitig wirtschaftlich sehr erfolgreich war. Für diese Grundchemikalie der chemischen Industrie, die im Millionen-Tonnen-Maßstab weltweit Verwendung findet und bislang rein petrochemisch erzeugt wurde, konnte ein biotechnologisches Verfahren entwickelt werden. Ein natürlich vorkommender, mikrobieller Syntheseweg für 1,4-Butandiol ist bis heute nicht entdeckt worden.⁴³

Als ein weiteres Leuchtturmprojekt kann die artifizielle Synthese des Anti-Malaria-Wirkstoffs Artemisinin angeführt werden. In einer „public-private partnership“ konnte über einen Zeitraum von zehn Jahren ein in Teilen künstlicher Syntheseweg entworfen und bis in den Produktionsmaßstab entwickelt werden. Ziel war es, den bisher aus der Pflanze (*Artemisia annua*, einjähriger Beifuß) extrahierten Wirkstoff unabhängig von Ernteaussfällen in ausreichenden Mengen und zu geringeren Kosten verfügbar zu machen. Als biologischer Wirtsorganismus wurde die Bäckerhefe gentechnisch stark modifiziert und auch artfremde Gene aus der Pflanze eingebracht. So konnte eine chemisch nur sehr schwer darstellbare Vorstufe erzeugt werden, die nachfolgend durch eine chemische Katalyse außerhalb der Bäckerhefe in den Wirkstoff umgewandelt wurde. Dieser Stoffwechselweg konnte inzwischen auch erfolgreich in einer Nutzpflanze (Tabak) mit hoher Biomasseproduktion umgesetzt werden.⁴⁴

Aus den Konzepten der Synthetischen Biologie hervorgegangene Werkzeuge finden vielfältigen Einsatz in der anwendungsnahen Forschung und als Schlüsseltechnologie kommerzieller Unter-

⁴³ Yim H, Haselbeck R, Niu W, Pujol-Baxley C, Burgard A, Boldt J, Khandurina J, Trawick JD, Osterhout RE, Stephen R, Estadilla J, Teisan S, Schreyer HB, Andrae S, Yang TH, Lee SY, Burk MJ, Van Dien S. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for direct production of 1,4-butanediol. *Nat Chem Biol*, 2011, 7, 445–452.

⁴⁴ Fuentes P, Zhou F, Erban A, Karcher D, Kopka J, Bock R. A new synthetic biology approach allows transfer of an entire metabolic pathway from a medicinal plant to a biomass crop. *eLife*, 2016, 5. pii: e13664.

nehmen. Hier sind insbesondere Biosensoren zu nennen, die zum Umweltmonitoring, zur Identifizierung von Wirkstoffkandidaten, oder zur Optimierung von Biosynthesewegen eingesetzt werden.^{45,46,47}

⁴⁵ Bereza-Malcolm L, Aracic S, Mann G, Franks AE. The development and analyses of several Gram-negative arsenic biosensors using a synthetic biology approach. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 256, 117–125.

⁴⁶ Li N, Huang X, Zou J, Chen G, Liu G, Li M, Dong J, Du F, Cui X, Tang Z. Evolution of microbial bio-sensor based on functional RNA through fluorescence-activated cell sorting. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 258, 550–557.

⁴⁷ Schulte J, Baumgart M, Bott M. Development of a single-cell GlxR-based cAMP biosensor for *Corynebacterium glutamicum*. *J Biotechnol*, 2017, 258, 33–40.

5 Die Synthetische Biologie in der öffentlichen Debatte

Immer wieder wurden in den vergangenen Jahren unter der Überschrift Synthetische Biologie Diskussionen zu verschiedenen Themen wie Fragen der rechtlichen Regulierung oder auch der ethischen Bewertung der neuen Methoden und Produkte geführt. Auch in internationale politische Diskussionen, wie die Verhandlungen im Rahmen der Biodiversitätskonvention (CBD), hat das Thema Synthetische Biologie Einzug gehalten. Diese Diskussionsthemen werden unter Berücksichtigung des dargelegten aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands nachfolgend näher beleuchtet.

5.1 Bewertung der biologischen Sicherheit

In der bereits erwähnten Stellungnahme aus dem Jahr 2009 wurde dargelegt, dass die meisten der in den Forschungsrichtungen der Synthetischen Biologie verwendeten molekularbiologischen Methoden der Gentechnik zuzurechnen sind. Aus damaliger Sicht bestanden keine speziellen Risiken dieser Technologie, die bestehenden gesetzlichen Regelungen – und hier insbesondere das auf den entsprechenden EU-Richtlinien fußende Gentechnikgesetz – wurden als ausreichend angesehen. Aufgrund der schnellen Entwicklung des Forschungsgebiets wurde gleichzeitig vorgeschlagen, die weitere wissenschaftliche Entwicklung eng zu begleiten und die Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS), das zentrale Gremium zur Sicherheitsbewertung gentechnischer Arbeiten und Organismen, mit einem Monitoring der Synthetischen Biologie zu betrauen. Dieser Anregung ist das zuständige Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) nachgekommen. Die gesetzliche Verankerung der Zuständigkeit der ZKBS für die Bewertung der biologischen Sicherheit von Forschungsarbeiten aus dem Bereich der Synthetischen Biologie steht noch aus.

Die ZKBS hat im November 2012 einen ersten Monitoringbericht vorgelegt (Az.: 46012)⁴⁸. Darin wurden die wissenschaftlichen Fortschritte dargelegt und mit Blick auf die Frage analysiert, ob es Entwicklungen gibt, die eine neue Regulierung erfordern. Als Ergebnis dieses Berichts wurde zum damaligen Zeitpunkt kein aktueller Handlungsbedarf gesehen. Diese Einschätzung wurde auch durch Stellungnahmen anderer Organisationen gestützt.⁴⁹

⁴⁸ www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/ZKBS/01_Allgemeine_Stellungnahmen_deutsch/01_allgemeine_Themen/Synthetische_Biologie.html

⁴⁹ In einer Veröffentlichung der Dechema (2011; <http://dechema.de/2011+Thesenpapier+zum+Status+der+Synthetischen+Biologie+in+Deutschland.html>) wird in acht Thesen der Stand der Synthetischen Biologie kommentiert. Insbesondere wird auch in diesem Papier gesehen, dass die derzeit geltenden rechtlichen Regelungen zur Beurteilung des Gefährdungspotenzials der wissenschaftlichen Arbeiten ausreichen. Der Forschungsbericht (2012; www.gentechnologiebericht.de/publikationen/synthetische-biologie-2012) der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften richtet sein Augenmerk insbesondere auf die Perspektiven und Implikationen der Synthetischen Biologie. Im Bericht wird ebenfalls darauf verwiesen, dass „gegenwärtige Forschung im Bereich der Synthetischen Biologie (...) in den rechtlichen Rahmen für gentechnologische Forschung“ fällt. Diese Einschätzung teilen auch die wissenschaftlichen Ausschüsse der Europäischen Kommission (2014; https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_044.pdf), allerdings verbunden mit dem Hinweis, dass einzelne Teilbereiche oder Erzeugnisse der Synthetischen Biologie aus dem geltenden gentechnikrechtlichen Rechtsrahmen auch herausfallen könnten.

Auch die seitdem erfolgten, auf den vorangehenden Seiten skizzierten wissenschaftlichen Entwicklungen geben derzeit keinen Anlass, diese Auffassung zu revidieren. Die oben genannten Module für den Aufbau von „lebensfähigen“ Systemen sind jeweils einer Referenz zuordenbar.

In einer aktuellen Kommentierung eines Berichts der Ad Hoc Technical Expert Group (AHTEG) on Synthetic Biology der CDB (Näheres dazu siehe unten) hat die ZKBS festgehalten, dass bisher noch keine Organismen durch Methoden der Synthetischen Biologie entwickelt wurden, die nicht im üblichen Sinne als gentechnisch veränderter Organismus (GVO) bzw. lebender veränderter Organismus (LVO) gemäß dem Cartagena-Protokoll über biologische Sicherheit⁵⁰ angesehen werden können.⁵¹ In diesem Zusammenhang wird ebenfalls empfohlen, sich hinsichtlich der Sicherheitsbewertung von synthetisch-biologisch hergestellten Organismen insbesondere auf neue Eigenschaften und auf solche neuartigen Organismen zu konzentrieren, die keine GVOs bzw. LVOs im Sinne des Cartagena-Protokolls sind. Diese Einschätzung wird im zweiten Monitoringbericht der ZKBS zur Synthetischen Biologie vom Juni 2018 bekräftigt.⁵² Der Bericht kommt nach Analyse des internationalen Stands der Forschung zu der Aussage, dass – abgesehen von Technologien wie zum Beispiel der DNA-Synthese – die bisherigen Systeme unter die Regelungen des Gentechnikgesetzes fallen und die Bewertung der biologischen Sicherheit mit den etablierten Methoden erfolgen kann.

Gleichwohl müssen die Entwicklungen weiterhin sorgfältig beobachtet werden. So sollte das Augenmerk vor allem auf die völlig neuartigen Konzepte gerichtet werden. Dazu zählen zum Beispiel xenobiologische Ansätze und die erweiterten Möglichkeiten der Genomeditierung, die es immer schwerer werden lassen, klar zwischen „natürlichen“ und „nicht natürlichen“ genetischen Veränderungen zu unterscheiden – ein derzeit noch entscheidendes Kriterium für die gentechnikrechtliche Notwendigkeit der Beurteilung des Gefährdungspotenzials. Hervorzuheben ist, dass eine Risikobetrachtung nicht pauschal, zum Beispiel aufgrund verwendeter Technologien, erfolgen kann, sondern eine Betrachtung und Bewertung der jeweils einzelnen Forschungsarbeiten notwendig ist.

Bisher scheint die Entwicklung autonom replizierender Systeme, die ohne eine natürliche Blaupause erzeugt wurden („artificial life“) noch nicht in greifbarer Nähe zu sein. Insbesondere in diesem Zusammenhang wären jedoch eine Reihe regulatorischer und ethischer Fragen zu diskutieren, zumal sich solche künstlich erzeugten Organismen nicht zwangsläufig als GVO klassifizieren lassen könnten. Es scheint somit notwendig, die Entwicklung in diesem Forschungsgebiet proaktiv zu begleiten und gewissenhaft zu diskutieren, um notwendige rechtliche Anpassungen zeitgerecht vornehmen zu können. Auch diese Einschätzung wird durch den aktuellen Monitoringbericht der ZKBS vom Juni 2018 gestützt.⁵³ Der Bericht stellt heraus, dass Protozellen ohne Vorbild aus der Natur nicht automatisch dem Gentechnikgesetz unterfallen würden und dass für solche Systeme eigene Bewertungskriterien und – wenn notwendig – Sicherheitsmaßnahmen entwickelt werden müssten. Zum jetzigen Zeitpunkt werden dem Bericht zufolge nur einzelne Elemente für artifizielle Zellen erforscht. Die Herstellung autonom replizierender, mit natürlichen Organismen

⁵⁰ <http://bch.cbd.int/protocol>

⁵¹ <https://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentid=113221>

⁵² [www.zkbs-online.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/01_Allgemeine Stellungnahmen/01_Allgemeine Themen/ 2. Bericht der ZKBS zur Synthetischen Biologie \(2018\).pdf](http://www.zkbs-online.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/01_Allgemeine%20Stellungnahmen/01_Allgemeine%20Themen/2_Bericht%20der%20ZKBS%20zur%20Synthetischen%20Biologie%20(2018).pdf)

⁵³ a.a.O., S. 26.

nicht vergleichbaren Protozellen sei dagegen noch nicht gelungen. Darüber hinaus brächten jedenfalls die gegenwärtigen im Zusammenhang mit Protozellen stehenden Forschungsarbeiten keine biologischen Risiken mit sich. Nach Einschätzung der ZKBS ist zudem zu erwarten, dass autonom replizierende, künstliche Minimalzellen aufgrund ihres reduzierten Genoms eine reduzierte „Fitness“ mit sich bringen und daher außerhalb des Labors kaum lebensfähig sein werden. Zusätzlich kann über die im ZKBS-Bericht genannten Aspekte hinaus der Einsatz systemtheoretischer Methoden dazu genutzt werden, synthetische Organismen mit größerer Ausfallsicherheit zu konstruieren oder durch redundante Sicherheitsmechanismen gegen einen Kontrollverlust abzusichern.

Das Gentechnikgesetz regelt sowohl den Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen in geschlossenen Systemen („contained use“) als auch deren absichtliche Freisetzung („deliberate release“). Für einen „contained use“ der bislang erzeugten Systeme gibt es – auf der Basis des derzeitigen Forschungsstands – klare und als ausreichend erachtete Regelungen. Bei einer absichtlichen Freisetzung von neuartigen Organismen sind insbesondere die Auswirkungen auf die Umwelt, die als schützenswertes Gut ebenso vom Gentechnikgesetz umfasst ist, zu betrachten. Dies erfordert eine umfassende Prüfung möglicher Konsequenzen einer Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen mit Blick auf Veränderungen des gesamten Ökosystems. Auch wenn es in der öffentlichen Wahrnehmung teilweise Ängste vor einem Kontrollverlust und der Nichtvorhersagbarkeit möglicher Konsequenzen gibt, so zeigen alle bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten, dass die erzeugten Systeme aufgrund ihres extrem spezialisierten Metabolismus kein erkennbares Potenzial für eine unkontrollierte Ausbreitung in der Natur besitzen. Ihre „Fitness“ ist gegenüber den durch natürliche Selektion über Jahrmillionen entstandenen natürlichen Organismen deutlich eingeschränkt. Gerade die Xenobiologie wird hier als weitere wichtige biologische Sicherheitskomponente gesehen, insbesondere zur Reduktion eines möglichen Gefährdungspotenzials künstlicher, autonom replizierender Systeme, da diese Komponenten benötigen, die in der Natur nicht verfügbar sind.⁵⁴ Entsprechend werden xenobiologische Konzepte auch als eine Sicherheitsmaßnahme zur Vermeidung eines unkontrollierten Austauschs genetischer Information oder einer unkontrollierten Verbreitung biologischer Systeme diskutiert.

Zusammenfassend werfen die aktuellen Fortschritte auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie keine prinzipiell neuen Probleme bei der Risikoabschätzung auf. Die Technologien *per se* – die wie oben ausgeführt nicht für die Synthetische Biologie spezifisch und keinesfalls mit Synthetischer Biologie gleichzusetzen sind – bergen keine spezifischen Gefahren. Ihre Anwendungen müssen jedoch im Einzelfall einer Bewertung („case by case“) unterzogen werden. Die Entwicklungen auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie sollten daher weiterhin eng durch die ZKBS, die die Expertise zur Beurteilung des biologischen Risikos von gentechnischen Arbeiten und gentechnisch veränderten Organismen vereint, begleitet werden. Dabei sollte sich das Monitoring insbesondere auf die Fragen richten, ob Entitäten entstehen, die nicht mehr unter die existierenden Regelungen fallen, ob die Entwicklung neuer Kriterien für eine adäquate Risikoabschätzung der im Rahmen synthetisch-biologischer Forschung neu entwickelten Organismen notwendig ist und wie diese Kriterien und ihre methodische Anwendung gestaltet sein sollten.

⁵⁴ Schmidt M. Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool. *Bioessays*, 2010, 32:322–331.

5.2 Ethische Debatte

Wie bei jedem neuen wissenschaftlichen Konzept stellt sich auch für die Synthetische Biologie die Frage, ob ihre Technologien oder Produkte neue ethische Fragen aufwerfen. Sind die bisherigen ethischen Standards, beispielsweise die der gentechnologischen Forschung, ausreichend, oder tritt mit der Synthetischen Biologie etwas grundsätzlich Neues auf? Ist durch sie das mit der Forschung verbundene Risiko für Mensch und Umwelt gegenüber der herkömmlichen Forschung neu einzuschätzen?

Generell lässt sich feststellen: Die technologischen Verfahren der Synthetischen Biologie übersteigen den Rahmen der herkömmlichen gentechnologischen und biotechnologischen Verfahren nicht. Es treten zunächst gegenüber bekannten gentechnischen sowie zell- und entwicklungsbiologischen Forschungsgebieten im weiteren Umfeld der Synthetischen Biologie – seien es die Herstellung transgener Pflanzen und Tiere, das Klonen, die Chimärenbildung oder Zellreprogrammierung, die assistierte Reproduktion und das genetische Enhancement⁵⁵ – keine neuen ethischen Probleme auf. Wie bereits bei der gentechnologischen Forschung sind Gerechtigkeitsfragen (Eigentumsrechte, Patente, Nutzungsrechte) juristisch zu klären. Und so gilt es auch hier, bereits bewährte Regeln zur Risikobewertung, Überwachung und Kontrolle der Forschung und Anwendung in Form von international anerkannten Grundsätzen konsequent zu nutzen, sodass die Behandlung oder Auseinandersetzung mit ethischen Fragen durch die herkömmlichen, gentechnologischen und biotechnologischen Regelungen erfasst sind.

Auch wenn keine grundsätzlich neuen ethischen Fragen auftreten, muss berücksichtigt werden, dass die Reichweite und Größenordnung der Forschung das Bisherige übersteigt – durch die Erhöhung des Unsicherheitsspielraums, die mit der Neuentwicklung von synthetischen Organismen eröffnet wird, sowie durch nicht natürliche Referenzsysteme und die hohe Komplexität der Forschung. Damit steigen auch die Risiken für die Sicherheit (Biosafety) und den möglichen Missbrauch (Biosecurity und Dual Use). Dies wird beispielsweise auch in dem aktuellen Consensus Study Report der National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, USA, mit dem Titel „Bio-defense in the Age of Synthetic Biology“⁵⁶ diskutiert. So werden – und hier sind sich die Experten einig – neue Maßstäbe der Risikobewertung erforderlich, um die Folgenabschätzung auch hinsichtlich unbeabsichtigter Schädigung von Menschen, Landschaft und Umwelt angemessen beurteilen zu können.⁵⁷ Ethische Fragen betreffen die Technikfolgenabschätzung und die Wahrscheinlichkeit sowie das Schadenspotenzial möglicher Fehler, zum Beispiel ob etwa nach unbeabsichtigter Freisetzung synthetischer Produkte schnell und effektiv wirkende Gegenmaßnahmen (Biosafety-Problematik) ergriffen werden können. Je höher ein nicht kalkulierbares oder beherrschbares Restrisiko ist, umso höher ist auch das zusätzliche Risiko für missbräuchliche

⁵⁵ Vgl. hierzu auch: DFG, acatech, Leopoldina. Synthetische Biologie. Standpunkte. 2009, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (S. 39–42, hier S. 40).

⁵⁶ http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=24890&_ga=2.71343568.2133597207.1529479193-2077026416.1529479193

⁵⁷ Vgl. a.a.O., S. 39.

Verwendung (Biosecurity und Dual-Use-Problematik). Wichtig ist es daher, angesichts der beschleunigten Forschungsfortschritte eine Diskussion über eine erhöhte Sicherheitskultur zu führen.

Ein wichtiges Instrumentarium für die weitere Forschung ist dazu das Vorsorgeprinzip, insbesondere für die hohen Unsicherheitsspielräume. Durch ein „intensives Monitoring der Folgen“ kann es die empirische Praxis flexibel den möglichen Szenarien anpassen, aber auch Szenarien entwickeln, die unbeabsichtigte Schädigungen von Mensch und Umwelt berücksichtigen und darauf reagieren können. Durch Anwendung eines Vorsorgeprinzips können fehlerminimierende Möglichkeiten genutzt werden, um Risiken durch spezifische Mechanismen der Synthetischen Biologie – etwa durch unbeabsichtigte Freisetzung von Organismen – dadurch zu verringern, „dass die hergestellten Entitäten außerhalb des Labors voraussichtlich nicht überlebensfähig sind oder nicht an der Evolution teilhaben“⁵⁸. Das Vorsorgeprinzip bietet daher eine ethische Methode proaktiver Sicherheitsmaßnahmen, um nicht erst reaktiv nach Eintreten der möglichen Schäden, falls noch möglich, diese zu beheben.

Entscheidend wird es sein, auf internationale Regelungsstandards hinzuarbeiten, um eine Selbstkontrolle innerhalb der Wissenschaft zu erleichtern. Darüber hinaus wäre es auch wünschenswert, die ethische Debatte zu stärken und die Öffentlichkeit einzubinden, etwa im Rahmen interdisziplinärer Diskussionsplattformen. Auch dies ist ethisch geboten, sind doch die Entscheidungen für oder gegen bestimmte Technologien solche, die nicht nur die Wissenschaften, sondern die (Welt-)Gesellschaften ebenso wie die Umwelt im Ganzen betreffen.

Neben der Reflexion der Sicherheitsfragen im Grundlagen- und anwendungsorientierten Bereich gibt es nun aber auch grundlegende ethische Fragen, wenn es um technisches Handeln geht. Wie für die Gentechnologie im Allgemeinen gilt für die Synthetische Biologie im Besonderen zu beantworten, ob mit ihr grundsätzliche ethische Grenzen überschritten werden. Manche sehen eine solche Grenzüberschreitung bereits im Anspruch der Synthetischen Biologie, neuartiges Leben zu erschaffen, das heißt überhaupt darin, Leben technisch herzustellen.

Auch wenn sich im Bereich des technologischen und rechtlichen Schutzes von Sicherheit und Gerechtigkeit keine neuen Fragen stellen, könnte dennoch die prospektive Verwischung der Grenze von Technik und Leben im Bereich der Synthetischen Biologie eine grundlegend neue ethische Herausforderung darstellen. Wenn es möglich wird, Leben künstlich herzustellen, ist dann nicht endgültig eine ethische Grenze überschritten? Bedeutet die Synthetische Biologie etwas grundsätzlich Neues für das Verständnis des Menschen und für seine Handlungsmacht?

Dazu müssen zwei Fragen vorab geklärt werden: 1. Was ist eine ethische Grenze und 2. worin besteht ihre Überschreitung?

⁵⁸ a.a.O., S. 39.

Die Ethik reflektiert die Freiheit als Handlungsspielraum des Menschen, und ihr grundlegendes Kriterium ist es daher, diesen zu erhalten und ggf. zu erweitern, jedoch nicht ihn zu gefährden. Zu diesem Freiheitsraum gehört grundlegend zweierlei:

1. die Fähigkeit zur Technik und
2. der verantwortliche Umgang mit der Technik.

Das heißt, eine ethische Grenze kann grundsätzlich auf zwei Weisen überschritten werden: erstens, wenn auf Technik verzichtet wird, und zweitens, wenn die Möglichkeiten des verantwortlichen Umgangs mit Technik behindert oder gar verhindert wird. Beide Aspekte müssen aus ethischer Sicht gewährleistet bleiben, beziehungsweise ein Überschreiten ihrer Grenzen muss verhindert werden. Das aber bedeutet für den Bereich der Technik, dass eine ethische Grenze zunächst nicht – wie immer wieder behauptet wird – durch die Natur oder das Biologische, durch das Leben gegeben ist. Diese Grenze ist durch die Technik immer wieder verschoben worden. Es ist die „Natur“ des Menschen, Natur nicht als vorgegeben hinzunehmen, sondern sie als Raum der Möglichkeiten zur Gestaltung – gerade auch der technischen – zu begreifen. Allerdings gibt es auch Grenzen dieser Gestaltung. Diese liegen aber nicht in einer Verwischung der Grenzen von Natur und Technik und auch nicht in einer Vermischung von Technik und Leben. Sie liegt dort, wo die Freiheit des Menschen als Voraussetzung und Gegenstand der Ethik selbst auf dem Spiel steht.

Für die Synthetische Biologie bedeutet dies nun, dass eine Grenze des Ethischen nicht einfach durch neue biologisch-technische Errungenschaften überschritten wird. Auch der Vorwurf des „Schöpferspielens“ des Menschen trägt nicht, auch dann nicht, wenn gegebenenfalls Leben technisch hergestellt wird.

Die Gefahr der Grenzüberschreitung besteht jedoch dann, wenn in den und durch die technischen Fähigkeiten der Mensch selbst seine Kontrolle und Steuerungsmacht über diese verliert – sei es, dass die Technik selbst außer Kontrolle gerät und nicht mehr seiner Steuerung unterliegt, sei es, dass es zu einer irreversiblen Zerstörung der Umwelt und seiner Lebensbedingungen kommt. Dann ist auch der Nutzen der Technik, die medizinischen und ökonomischen Leistungen, die sie ermöglicht, kein Argument mehr. Denn dann wird der Mensch in seiner Freiheit und Würde infrage gestellt.

Hier gerät dann auch eine Schaden-Nutzen-Abwägung an ihre Grenze. Denn es gibt Schäden, die nicht abgewogen werden können. Für alle abzuwägenden Schaden-Nutzen-Überlegungen ist das oben geforderte Vorsorgeprinzip die Methode der Wahl. Mit ihm gilt es, perniziösen Schaden für die Lebensbedingungen des Menschen und seine Umwelt zu verhindern. Ist den Gefährdungen jedoch nicht durch das Vorsorgeprinzip zu begegnen, dann ist eine Diagnose erforderlich, ob eine generelle ethische Grenze überschritten worden ist, das heißt, ob die Synthetische Biologie Gefährdungen des Menschseins in seiner ethischen Bestimmungsstruktur hervorruft. Diese allerdings kann nicht im Verwischen der Grenzen von Natürlichem und Künstlichem allein liegen. Denn dieses Verwischen ist nicht an sich schon ethisch fragwürdig. Bereits die kulturelle Überformung des natürlichen Lebens fällt unter dieses Urteil des Verwischens von Natürlichem und

Künstlichem. Technik ist dabei nur eine besonders ausgeprägte Gestalt des Künstlichen. Ethisch problematisch wird die technische Überformung des Lebens erst dann, wenn die Gefahr besteht, dass das Künstliche sich so verselbständigt, dass die Steuerung und Gestaltung der Technologie durch den Menschen nicht mehr gewährleistet ist. Steht die Steuerung und Gestaltung der Technologie in Gefahr, dann ist auch Einhalt und gegebenenfalls Anpassung der Forschung an die Problemlage geboten.

Damit ändert sich dann aber auch der ethische Bewertungsmaßstab. Es sind dann nicht mehr nur konkrete Gefährdungen für den Menschen und Schäden für die Umwelt im Blick, sondern weiter greifende irreversible Gefahren für den Bestand des Humanum. Es geht dann um die Kernfrage der Ethik, die um Verlust oder Erhaltung der Freiheit des Menschen kreist. Aus ihr ergeben sich alle Folgekriterien der Abwägung von Nutzen und Schäden bestimmter Forschung. Sie sind grundsätzlich an eben jener Erhaltung des Humanum und der dafür notwendigen Lebensbedingungen zu bemessen.

Damit können folgende Schritte, die in ethischer Hinsicht für die Synthetische Biologie zu berücksichtigen sind, festgehalten werden:

1. Die ethischen Fragen, die sich durch die Synthetische Biologie stellen, sind nicht neu. Sie können in das bisherige Spektrum ethischer Fragen im Bereich der Gentechnologie und der Zell- bzw. Entwicklungsbiologie eingeordnet werden. Darüber hinaus ist eine Berücksichtigung der Ethik auch durch bereits bestehende Gesetze und Selbstverpflichtungen der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler abgesichert.
2. Dennoch heißt das nicht, dass sich die ethischen Fragen damit bereits ein für alle Mal erübrigen. Sie können jederzeit aufbrechen, wenn sich die Schere zwischen technischer Gestaltung und ethischer Bewältigung nicht mehr schließen lässt, das heißt, wenn die technische Gestaltung selbst nicht mehr kontrollierbar ist.
3. Um dies zu verhindern sind methodisch proaktive Maßnahmen und Sicherheitsvorkehrungen zu treffen. Das heißt, es ist selbst ein ethisches Gebot, Ethik nicht nur als eine Reaktion auf unheilvolle Entwicklungen zu begreifen. Eine Ethik der Forschung erfordert eine proaktive ethische Begleitung, die angesichts der schnell voranschreitenden Forschungsentwicklung nicht nur reaktive Schadensbekämpfung betreiben kann, sondern prospektiv gestaltungsfähig bleibt.
4. Eine solche proaktive Begleitung ist nicht allein Aufgabe von Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen. In ethischen Fragen sollen nicht nur sie bestimmen, sondern die gesamtgesellschaftliche Öffentlichkeit. Allerdings sind die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in der Pflicht, die Sachverhalte der Forschung möglichst transparent zu halten und verständlich und ausgewogen medial zu kommunizieren. So kann ein sachgerechter Dialog die Selbstregulierung der Wissenschaft unterstützen, ohne sie zu bevormunden.
5. Damit dies möglichst qualifiziert und auf dem Boden sachhaltigen Wissens geschehen kann, ist es sinnvoll, eine Diskussionsplattform einzurichten. Eine solche Plattform dient der Versachlichung der Wahrnehmung von Chancen und Risiken der Forschung durch die Öffentlichkeit, aber auch deren kritischer Begleitung. Ethische Fragen gehen nicht nur die Forscher und Forscherinnen sowie die Nutzer und Nutzerinnen dieser Forschung an,

sondern alle Menschen. Es geht in der ethischen Begleitung der Forschung dann um nichts Geringeres als darum, das Erbe der Menschheit zu wahren. Dann müssen auch die Menschen als Menschen mitreden dürfen.

6. Darüber hinaus dienen solche öffentlichen Debatten dem Aufbau von Vertrauen in die Wissenschaft und verhindern damit, dass irrationale Ängste gegenüber der biologischen Forschung überhandnehmen (vgl. grüne Gentechnik). Zur Förderung solchen Vertrauens gehört es dann aber auch, dass die Forscherinnen und Forscher ebenso wie die Forschungsinstitutionen ausweisen können, dass sie auch tatsächlich die Sicherheit von Mensch und Umwelt im Blick haben. Das impliziert, auf Krisen angemessen reagieren, Gefahren vorwegnehmen und auch ein Ausstiegsszenario entwickeln zu können. Der Aufbau von Vertrauen in die Wissenschaft wird aber erschwert, sobald ökonomische oder politische Interessen mit der Forschung verbunden werden, hinter denen ggf. Sicherheitsinteressen ins zweite Glied rücken. Auch hier hilft es, mögliche Verflechtungen von Wissenschaft mit Ökonomie und Politik offenzulegen.
7. So lange der Weg einer proaktiven ethischen Begleitung der Synthetischen Biologie möglich ist, so lange können auch Chancen und Risiken gegeneinander aufgewogen werden. Schwindet aber diese Möglichkeit einer proaktiven ethischen Begleitforschung, dann ist Gefahr im Verzug, die ethische Überlegungen jenseits einer Schaden-Nutzenabwägung herausfordert. Denn dann steht die Ethik der Wissenschaft selbst zur Disposition, und das heißt die Orientierung der Forschungsentwicklung am Menschen und seinem Freiheitsraum. Zur Erhaltung nicht nur der ethischen, sondern auch der technischen Gestaltung muss ein solcher jedoch vorausgesetzt bleiben und darf nicht durch technologische Entwicklungen selbst in Frage gestellt werden. Hierauf haben auch künftige Forschungen im Bereich der Synthetischen Biologie zu achten.

Der Deutsche Ethikrat hat sich in den vergangenen Jahren mehrfach mit dem Thema Synthetische Biologie befasst, verschiedene Veranstaltungen durchgeführt und entsprechende Veröffentlichungen herausgegeben. So fand im Februar 2010 das Forum Bioethik zu Fragen der Synthetischen Biologie statt, im November 2011 hat der Deutsche Ethikrat eine öffentliche Tagung zum Thema „Werkstatt Leben – Bedeutung der Synthetischen Biologie für Wissenschaft und Gesellschaft“ durchgeführt. Bereits in der erstgenannten Veranstaltung kam der Deutsche Ethikrat zu der Einsicht, zunächst keine spezielle Stellungnahme erarbeiten zu wollen, die zukünftige Entwicklung der Synthetischen Biologie sollte aber weiterhin angemessen begleitet werden. Der begonnene Diskurs wurde mit der zweiten Tagung fortgeführt.

Fragen des verantwortungsvollen Umgangs mit den Entwicklungen der Synthetischen Biologie werden auch im Rahmen von wissenschaftlichen Fachtagungen diskutiert. Aktuell hat sich die German Association for Synthetic Biology (GASB), eine 2017 ins Leben gerufene Fachgesellschaft, vorgenommen, im Rahmen ihrer nächsten Fachtagung neben wissenschaftlichen Fragen auch die gesellschaftlichen und ethischen Fragen in den Blick zu nehmen.

5.3 Diskussionen in der Politik

Das Thema Synthetische Biologie findet sich auch wiederkehrend in den politischen Diskussionen der letzten Jahre. So wurde im Jahr 2016 ein Bericht des Büros für Technikfolgenabschät-

zung des Deutschen Bundestags veröffentlicht, der im Bundestagsausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung diskutiert wurde.⁵⁹ In diesem Bericht wurde zwischen einer „Synthetischen Biologie im engeren Sinne“ und einer „Synthetischen Biologie im weiteren Sinne“ unterschieden. Dabei wird unter Synthetischer Biologie im weiteren Sinne der Einsatz gentechnischer Methoden (zum Beispiel auch der CRISPR/Cas-Technologie + Gene Drive) in seiner ganzen Breite verstanden. Der Bericht stellt den Stand der Forschung, Entwicklung und Anwendung dar und leitet

Gene Drive: Bezeichnung für eine Methode, mittels derer man die Weitergabe genetischer Elemente bzw. von Genkonstrukten in einer Population sich sexuell vermehrender Organismen vorantreiben kann, wobei die Vererbung an wesentlich mehr als 50 % der Nachkommen erfolgt.

daraus Empfehlungen zu einer zukünftigen Regulierung ab, die nicht zwischen den etablierten Methoden der Gentechnik und den durch synthetisch-biologische Forschungsarbeiten zu erwartenden, neuartigen Fragen differenzieren. Eine solche Differenzierung wird jedoch als dringend notwendig angesehen. Es muss unterschieden werden zwischen langjährig erprobten und durch die bestehenden Gesetze hinreichend regulierten Arbeiten und solchen, die neue Fragen bezüglich ihrer Regulierung aufwerfen. Bei Letzteren muss eine differenzierte Einzelfallbetrachtung erfolgen.

Zusätzlich hat die Debatte über Synthetische Biologie in die CBD-Verhandlungen (Convention on Biological Diversity) Einzug gehalten. Dazu wurden in Cancun im Dezember 2016 erste „draft decisions“ besprochen. Inzwischen liegt ein erster Bericht einer Ad Hoc Technical Expert Group (AHTEG) vor, die die Diskussionen für die nächste Vertragsstaatenkonferenz vorbereiten soll. Auch in dieser Diskussion wird ein sehr weit gefasster und nicht differenzierender Begriff von Synthetischer Biologie zugrunde gelegt. Damit sind die Betrachtungen in keiner Weise spezifisch für das Gebiet der Synthetischen Biologie, das auch nicht die eigentliche Ursache für die Diskussion der CBD darstellt. Die im Rahmen der Debatten immer wieder erfolgende unzulässige und wissenschaftlich nicht haltbare Gleichsetzung von Synthetischer Biologie und neuen molekularbiologischen Methoden wird auch in der jüngsten Stellungnahme der European Plant Science Organisation (EPSO) zum Verhältnis von Pflanzenzüchtungsmethoden und Synthetischer Biologie thematisiert.⁶⁰

Im Rahmen der CBD-Verhandlungen wird eine sehr generelle Diskussion geführt, die jedoch massive Auswirkungen auf die Synthetische Biologie und auf andere Wissenschaftsbereiche haben kann. Die ZKBS hat – wie oben ausgeführt – zum Bericht der AHTEG Stellung genommen. In dieser Stellungnahme wird insbesondere darauf hingewiesen, dass sämtliche bislang bekannten Arbeiten aus dem Bereich der Synthetischen Biologie den Regulierungen des Gentechnikgesetzes und dem Cartagena-Protokoll über die biologische Sicherheit unterliegen. Dies gilt explizit auch für mögliche Gene-Drive-Organismen, die große Ängste bezüglich möglicher Auswirkungen ihrer Freisetzungen auf das ökologische Gleichgewicht hervorrufen (vgl. hierzu die allgemeine Stellungnahme der ZKBS, Az. 45310.0111, Februar 2016)⁶¹.

⁵⁹ www.bundestag.de/blob/421086/aeff5fe36dcb75d9e9d3bff73d114b7c/synthetische-biologie-data.pdf

⁶⁰ www.epsoweb.org/webfm_send/2329

⁶¹ [www.bvl.bund.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/02_Allgemeine_Stellungnahmen_englisch/01_general_subjects/Recombinant_gene_drive_systems_\(2016\).pdf](http://www.bvl.bund.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/02_Allgemeine_Stellungnahmen_englisch/01_general_subjects/Recombinant_gene_drive_systems_(2016).pdf)

6 Anhang

6.1 Zusammensetzung der Arbeitsgruppe

Professorin Dr. Anke Becker
Philipps-Universität Marburg
LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie
Hans-Meerwein-Straße 6
35043 Marburg

Dr. Jürgen Eck
BRAIN AG
Darmstädter Straße 34
64673 Zwingenberg

Dr. Jörg Mampel
BRAIN AG
Darmstädter Straße 34
64673 Zwingenberg

Betreuung in der Geschäftsstelle der DFG

Dr. Nikolai Raffler

6.2 Mitglieder der Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung

Professorin Dr. Anke Becker
Philipps-Universität Marburg
LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie
Hans-Meerwein-Straße 6
35043 Marburg

Professorin Dr. Katja Becker (Vorsitzende)
Justus-Liebig-Universität Gießen
Interdisziplinäres Forschungszentrum
Arbeitsgruppe Biochemie und Molekularbiologie
Heinrich-Buff-Ring 26-32
35392 Gießen

Professor Dr. Stephan Becker
Philipps-Universität Marburg
Fachbereich Medizin
Institut für Virologie
Hans-Meerwein-Straße 2
35043 Marburg

Professor Dr. Ralph Bock
Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie (MPI-MP)
Am Mühlenberg 1
14476 Potsdam

Professor Dr. Hans-Georg Dederer
Universität Passau
Lehrstuhl für Staats- und Verwaltungsrecht,
Völkerrecht, Europäisches und Internationales Wirtschaftsrecht
Innstraße 39
94032 Passau

Professorin Dr. Elisabeth Gräb-Schmidt
Eberhard Karls Universität Tübingen
Evangelisch-Theologische Fakultät
Lehrstuhl Systematische Theologie mit Schwerpunkt Ethik
Liebermeisterstraße 12
72076 Tübingen

Dr. Andreas Jenne
RSP systems
Sivlandvaenget 27c
5260 Odense
Dänemark

Professorin Dr. Alexandra-Maria Klein
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Geo- und Umweltwissenschaften
Lehrstuhl für Naturschutz und Landschaftsökologie
Tennenbacher Straße 4
79106 Freiburg

Professor Dr. Roland Lill
Philipps-Universität Marburg
Fachbereich Medizin
Institut für Klinische Zytobiologie und Zytopathologie
Robert-Koch-Straße 6
35037 Marburg

Professorin Dr. Brigitte Schlegelberger
Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum Pathologie, Forensik und Genetik
Institut für Humangenetik
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Professor Dr. Wolfgang Wagner
Universitätsklinikum Aachen
Institut für Zellbiologie
Division of Stem Cell Biology and Cellular Engineering
Pauwelsstraße 20
52074 Aachen

Ständige Gäste

Professor Dr. Michael Famulok
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
LIMES-Institut
Abteilung für Chemische Biologie
c/o Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Gerhard-Domagk-Straße 1
53121 Bonn

Dr. Johannes Fritsch
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –
Nationale Akademie der Wissenschaften
Jägerberg 1
06108 Halle

Betreuung in der Geschäftsstelle der DFG

Dr. Ingrid Ohlert



Synthetic Biology

Position Paper

Permanent Senate Commission
on Genetic Research
of the German Research Foundation

Version dated: July 2018

Contact person:

Dr. Nikolai Raffler

Life Sciences 1: Molecular and Organismic Biology

Telephone : +49 228 885-2441

nikolai.raffler@dfg.de

Cover picture: DFG/Raffler

Contents

1	Foreword	34
2	Summary and Recommendations	35
3	Introduction	37
4	Scientific Developments	39
4.1	Key Tools and Technologies for Implementing the Concept of Synthetic Biology	39
4.2	Principles and Approaches of Synthetic Biology	41
4.3	Applications of Synthetic Biology	45
5	Synthetic Biology in Public Debate	47
5.1	Assessment of Biosafety	47
5.2	Ethical Debate	49
5.3	Political Debate	54
6	Annex	55
6.1	Members of the Working Group.....	55
6.2	Members of the Permanent Senate Commission on Genetic Research.....	55

1 Foreword

The possibilities opened up by technology present both opportunities and risks. This is as true in science as it is in all other aspects of life. It is always necessary to weigh the benefits and drawbacks of a new technology and discuss assessments of the content with other parties. Processes such as this, involving the opinions of society, the scientific community, and those responsible for science policy, depend on factual information. Through this position paper on synthetic biology, the DFG aims to contribute to these processes. This document presents an overview of scientific developments since the publication of the first statement on this topic in 2009 and highlights public discussion and areas where action may be needed.

One particular challenge in relation to synthetic biology is the lack of a clear delineation of the underlying subject areas and the application perspectives emanating from their results.

The technological developments arising from synthetic biology are diverse and offer considerable potential with many associated opportunities but also potential risks. It is therefore essential to place the debate on a factual footing to allow critical reflection and discursive rationality.

Both scientific and policy decisions are always dependent on science-based judgements. Before decisions can be made, however, the basis for decision making must be carefully prepared. This position paper, which is supported by the German National Academy of Sciences Leopoldina, is intended to contribute to just such a process.

The authors hope that it will be of interest to the reader and of practical use to policymakers.

September 2018

Professor Dr. Katja Becker

Vice President

Deutsche Forschungsgemeinschaft

(German Research Foundation)

Chair of the Permanent Senate Commission on Genetic Research

2 Summary and Recommendations

A number of new and ongoing methodologies have advanced the field of synthetic biology since the DFG, acatech (National Academy of Science and Engineering), and the German National Academy of Sciences Leopoldina first addressed the topic in 2009. In this document, the essential scientific advancements achieved so far are enumerated and placed in context within the current public debate.

The core statements of this document may be summarised as follows:

- Synthetic biology is regarded by researchers as an approach or a concept. It is not a clearly defined or demarcated field of research.
- It is necessary to draw a clear distinction between this concept and the underlying methods and techniques. The confusion of terms and concepts often seen in public debate, especially the assumed equivalence of certain methodological approaches and synthetic biology, is unhelpful from a scientific perspective.
- The new possibilities in genome synthesis and genome editing have yielded significant results as key tools and technologies for implementing the concept of synthetic biology. The expansion and development of the principles and approaches of synthetic biology also offer considerable potential for innovation for the future.
- This potential for benefit must be balanced against possible risks—in relation to biosafety and potential misuse (biosecurity and dual use)—and must also be considered in the light of ethical issues. This requires a specific case-by-case examination of any planned work.
- With respect to biosafety, the work currently known does not present any new potential hazards. It is adequately covered by existing regulations, particularly the German Genetic Engineering Act and the Cartagena Protocol.
- The ethical questions arising from the research approaches of synthetic biology are not new. They fall within the existing spectrum of ethical questions relating to genetic engineering and stem cell research. This does not, however, imply that these questions will not require re-examination at some point in the future. The risk of violating boundaries occurs when people lose control over a technology, either because the technology itself has spiralled out of control and can no longer be managed or because of irreversible destruction of the environment and the conditions or resources essential to human life. Proactive ethical monitoring of scientific progress is therefore essential.
- The Central Committee on Biological Safety (ZKBS) should also continue to closely monitor developments. They should pay particular attention to novel concepts, especially ideas for the development of autonomously replicating systems generated without a natural blueprint ('artificial

life'). At the present time, such ideas are still far from being realised, but it is essential to monitor developments attentively and proactively and discuss possible regulatory and ethical issues in advance, so as to be able to make the necessary adjustments in good time. For example, it is necessary to establish what regulations systems of this kind—which would not necessarily have to be classified as genetically modified organisms—would be subject to and what criteria would apply for establishing adequate risk assessment and, where necessary, safety measures. A proactive approach to ethical monitoring in which opportunities and risk are weighed against each other is also required.

- In recent years, questions relating to synthetic biology have frequently been the subject of public and political debate. Due to the difficulty of clearly defining this area of research, the term 'synthetic biology' has become associated with a very diverse and often very broad range of meanings, sometimes including new methods of genetic engineering or indeed genetic technology as a whole. From a scientific perspective, this approach is unhelpful. A distinction must be made between research that is adequately regulated by existing laws and agreements and that which gives rise to new questions.
- With regard to the safety assessment of organisms produced through synthetic biology, discussions relating to the Convention on Biological Diversity (CBD) should concentrate in particular on their potential new properties and on organisms that are neither genetically modified organisms (GMOs) in the sense used by the Genetic Engineering Act nor living modified organisms (LMOs) according to the Cartagena Protocol.

3 Introduction

In 2009, the DFG, acatech, and the German National Academy of Sciences Leopoldina examined the opportunities and challenges of this field of research in the publication “Synthetic Biology – Positions”¹. The statement, which was prepared on the basis of a scientific workshop, considered a number of selected areas of research and potential scientific, societal, and political opportunities and challenges.

Synthetic biology is still a very young branch of science at the intersection of biology and engineering. The aim of the synthetic biology approach is to design and manufacture biological systems with new functionalities or a new combination of functionalities for which there is as yet no known equivalent in nature. Synthetic biology utilises various concepts, ranging from the generation of biological modules to whole networks of biomolecules and the *de novo* synthesis of natural systems (cells).

It was emphasised in the 2009 statement that synthetic biology is not a clearly delineated field of research. It is not possible to strictly demarcate the genetic engineering and biotechnology techniques that have been used for more than 40 years. It is also unhelpful to define synthetic biology simply in terms of a spectrum of methods. It makes more sense to regard it as a further development of the participating disciplines and to understand it in terms of the aims of these disciplines. Within this field, researchers from many different disciplines collaborate to design biological systems with new, defined properties. From a scientific point of view, the idea of viewing synthetic biology as a separate concept is only justified by the conceptual strategy used to achieve a given result.

The main applications of synthetic biology are still in basic research. However, some prominent applications have already emerged in the biotechnology sector (e.g. pharmaceutically active substances, platform chemicals, and bioplastics). In most cases—in line with the approach described above—it is not the product itself but the method of manufacturing that is synthetic or optimised using the tools and methods of synthetic biology.

Given the difficulty of clearly defining the field, public debate often centres on a very broadly defined term that may encompass large areas or indeed all of genetic technology and molecular biology. This definition determines the way in which discussion proceeds and can lead to discussions and recommendations for handling synthetic biology that are redundant with respect to existing rules or even contradict them.

In recent years there has been a series of new scientific developments in the field of synthetic biology, some of which have been prominently discussed in the media. In this document, the key

¹ DFG, acatech, Leopoldina. Synthetische Biologie. Standpunkte. 2009, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

scientific advancements of the last few years will be outlined, and then the public and political debate on synthetic biology will be examined and possible new areas of action analysed.

4 Scientific Developments

The general understanding that has developed in the scientific community is that synthetic biology refers to the rational, knowledge-based, and modular design of biological systems. Specific approaches have emerged as key examples of this branch of research: the targeted configuration and modification of existing biological systems or systems based on biological principles in order to create functionalities or combinations of functionalities which have not yet been described in nature. Greater emphasis is given to design concepts from the technical engineering sciences such as standardisation, modularity and orthogonality, which—ideally—permit the extensive design of novel yet functional systems on the drawing board.

Modularity: Step-by-step breakdown of a complex system into clearly defined functional subunits and components. For example, a gene, a protein, or an entire metabolic pathway may represent a module.

Orthogonality: Drawing on an engineering principle, this refers to the targeted replacement of system components with external, largely autonomously acting parts. In a sense, a ‘biological parallel world’ is created with non-naturally-occurring biomolecules.

This should be distinguished from the method used to achieve particular functionalities, which often combines a variety of technologies drawn from genetic engineering, biotechnology, engineering, or chemistry.

First, the technological developments (tools and technologies) are examined in more detail below, and then the higher-level principles are considered.

4.1 Key Tools and Technologies for Implementing the Concept of Synthetic Biology

As with life science research as a whole, developments in synthetic biology have benefited enormously from the very rapid developments of new technologies and the enhancement of existing ones in recent years. At the same time, the demands and approaches of synthetic biology have served as drivers of technological progress. Inspired by the concept of synthetic biology, researchers have already taken existing technologies to the next level or invented new tools where specific ones were lacking. These methods are applied across the full spectrum of the life sciences; they are not limited to the field of synthetic biology, nor should they be equated with synthetic biology.

For example, the production of synthetic DNA and its use—a development that made many aspects of synthetic biology possible in the first place—has become a routine application across all areas of life science research. New technological developments such as the miniaturisation of synthesis with the aid of microfluidic systems, light-controlled synthetic chemistry combined with lithography techniques, DNA laser printing, and synthesis via nanopores may be expected to

deliver more efficient forms of synthesis with the associated further reductions in cost.^{2,3,4,5} This in turn will allow new applications to emerge, for instance the synthesis of large sections of the genome.

DNA assembly is still a rapidly growing field of technological development. In recent years an array of increasingly reliable and efficient methods has been developed for the configuration and combination of DNA molecules. This has made it possible to generate DNA on a scale of megabases (1 megabase = 1 million base pairs), or on the scale of magnitude of bacterial genomes. These developments have significantly aided research into synthetically manufactured genomes and extensive genome modification. Examples include the synthesis and partial modularisation (physical sorting of genes into functional groups) of a *Mycoplasma* minimal genome^{6,7} (see also Principles, below) and the Synthetic Yeast 2.0 project⁸. Although it may seem currently out of reach, plans to synthesise the complete human genome are already being discussed.⁹

The availability of technologies for the targeted modification of naturally occurring genetic information in living organisms has also increased dramatically over the last few years. Some of these technologies are collectively referred to as genome editing or genome surgery. Many rational technologies in synthetic biology have successfully made the transition from basic research to practical application.

Thanks to multiplex techniques with directed evolution (multiplex automated genome engineering, MAGE)¹⁰, researchers have successfully modified and expanded the genetic code. This technology makes it possible to automate and accelerate the natural principles of evolution in order to systematically optimise microorganisms and their genomes. A development that had a substantial

² Chow BY, Emig CJ, Jacobson JM. Photoelectrochemical synthesis of DNA microarrays. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106:15219–15224.

³ Lee CC, Snyder TM, Quake SR. A microfluidic oligonucleotide synthesizer. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38:2514–2521.

⁴ Olasagasti F, Lieberman KR, Benner S, Cherf GM, Dahl JM, Deamer DW, Akeson M. Replication of individual DNA molecules under electronic control using a protein nanopore. *Nat Nanotechnol*, 2010, 5:798–806.

⁵ Stoloff DH, Wanunu M. Recent trends in nanopores for biotechnology. *Curr Opin Biotechnol*, 2013, 24:699–704.

⁶ Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, Noskov VN, Chuang RY, Algire MA, Benders GA, Montague MG, Ma L, Moodie MM, Merryman C, Vashee S, Krishnakumar R, Assad-Garcia N, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Young L, Qi ZQ, Segall-Shapiro TH, Calvey CH, Parmar PP, Hutchison CA 3rd, Smith HO, Venter JC. Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. *Science*, 2010, 329:52–56.

⁷ Hutchison CA 3rd, Chuang RY, Noskov VN, Assad-Garcia N, Deerinck TJ, Ellisman MH, Gill J, Kannan K, Karas BJ, Ma L, Pelletier JF, Qi ZQ, Richter RA, Strychalski EA, Sun L, Suzuki Y, Tsvetanova B, Wise KS, Smith HO, Glass JI, Merryman C, Gibson DG, Venter JC. Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science*, 2016, 351:aad6253.

⁸ <http://syntheticyeast.org>

⁹ Boeke JD, Church G, Hessel A, Kelley NJ, Arkin A, Cai Y, Carlson R, Chakravarti A, Cornish VW, Holt L, Isaacs FJ, Kuiken T, Lajoie M, Lessor T, Lunshof J, Maurano MT, Mitchell LA, Rine J, Rosser S, Sanjana NE, Silver PA, Valle D, Wang H, Way JC, Yang L. The Genome Project-Write. *Science*, 2016, 353:126–127.

¹⁰ Wang HH, Isaacs FJ, Carr PA, Sun ZZ, Xu G, Forest CR, Church GM. Programming cells by multiplex genome engineering and accelerated evolution. *Nature*, 2009, 460:894–898.

impact on molecular and cell biology, and thus the field of synthetic biology, was the introduction of CRISPR/Cas technology¹¹ in 2012. This has significantly simplified and accelerated the process of achieving targeted genetic modifications (the removal, insertion or swapping around of DNA sequences), from bacteria to higher multicellular organisms (fungi, plants, animals and humans). CRISPR/Cas-based technologies have now become widely used in many areas of basic and applied life science research. However, in the public perception they are often increasingly equated with synthetic biology, or synthetic biology is reduced to these technologies alone. CRISPR/Cas was first discovered through knowledge-driven basic research in microbiology. The concept of synthetic biology contributed to the development of CRISPR/Cas into a usable tool and now utilises this technology, as do many other life science disciplines including medicine.

The growing combination of rational molecular design with experimental (Darwinian) evolution at the level of proteins and functional RNA, as well as the level of organisms or viruses (Adaptive Laboratory Evolution), may also be regarded as a new development. Experimental evolution is being used increasingly often in combination with synthetic biology approaches for optimisation purposes, for example, to further improve a rationally designed and implemented starting system (such as a synthetic metabolic pathway). Alternatively, a rational, synthetic system can create selective pressure in a specific direction to stimulate directed evolution. This complements the original strong emphasis on the design/engineering principle of synthetic biology.¹²

4.2 Principles and Approaches of Synthetic Biology

In this section, examples of important basic principles or trends are outlined to illustrate concepts in synthetic biology. This is not intended to be a complete list. The principles can be combined and are thus not completely distinct from one another. It is important to note again at this point that a clear distinction must be made between molecular genetics methods on the one hand and the concepts of synthetic biology on the other.

Top-down approach

This includes techniques such as the reduction of an existing (usually microbial) genome.¹³ Among other things this approach is used to identify the minimal genetic equipment of an organism (the 'minimal genome') required, for example, for survival under particular conditions. This information may then be relevant to the production of so-called 'protocells' (see below). For example, an existing minimal genome can be used as the starting point for further establishing more complex cell functionalities. The assembly of the *Mycoplasma* minimal genome mentioned above is certainly an outstanding achievement in synthetic chemistry, but attempts to re-sort the genes

¹¹ Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 2012, 337:816–821.

¹² Mans R, Daran JG, Pronk JT. Under pressure: evolutionary engineering of yeast strains for improved performance in fuels and chemicals production. *Curr Opin Biotechnol*, 2018, 50, 47–56.

¹³ Choe D, Cho S, Kim SC, Cho BK. Minimal genome: Worthwhile or worthless efforts toward being smaller? *Biotechnol J*, 2016, 11:199–211.

demonstrate that we are still scientifically far from the genuine drawing board design of functional genomes.

Bottom-up design of self-replicating systems

The bottom-up design of a synthetic cell from individual molecular components (a ‘protocell’) is currently regarded as one of the greatest scientific challenges. The ability to manufacture a self-replicating system constructed from biological components requires a complete rational understanding of the fundamental principles of biological life at the molecular level. These approaches seek to answer fundamental biological questions about life and offer the possibility of pioneering new technologies.¹⁴ Based on the developments and successes of recent years, there is discussion of the possibility of launching an international, interdisciplinary initiative with a time horizon of 10 to 20 years to address and resolve this challenge. Several initiatives have been set up (MaxSynBio¹⁵ [Max Planck Society, DE] + BaSyC¹⁶ [NL] + BrisSynBio¹⁷ [UK]) and have established networks to study the fundamental principles required for the construction of synthetic cell-like structures.

Liposomes play a crucial role in efforts to construct synthetic systems capable of self-replication.¹⁸ These are spheres or bubbles encased in a lipid membrane that resemble the casing of a cell and act as a compartment for biological reactions. By joining specific liposomes with the aid of a 3D printer, scientists have been able to generate light-controlled artificial tissue-like structures, opening up the possibility of further interesting findings in the field of ‘tissue engineering’.¹⁹ So far, however, no one has succeeded in creating autonomously replicating systems *de novo*. Researchers have already produced autonomously oscillating systems that simply require an energy input in order to sustain a continually repeating sequence of biochemical reactions independently of additional external factors. This is regarded as one of the necessary prerequisites for the production of synthetic cells.²⁰

¹⁴ Jia H, Heymann M, Bernhard F, Schwille P, Kai L. Cell-free protein synthesis in micro compartments: building a minimal cell from biobricks. *N Biotechnol*, 2017, S1871-6784(16)32503-1.

¹⁵ www.maxsynbio.mpg.de

¹⁶ www.tudelft.nl/en/2017/tu-delft/dutch-researchers-join-forces-to-build-synthetic-cell

¹⁷ www.bristol.ac.uk/brissynbio

¹⁸ de Souza TP, Fahr A, Luisi PL, Stano P. Spontaneous encapsulation and concentration of biological macromolecules in liposomes: an intriguing phenomenon and its relevance in origins of life. *J Mol Evol*, 2014, 79:179–192.

¹⁹ Villar G, Graham AD, Bayley H. A Tissue-Like Printed Material, *Science*, 2013, 340:48–52.

²⁰ Loose M, Fischer-Friedrich E, Ries J, Kruse K, Schwille P. Spatial regulators for bacterial cell division self-organize into surface waves in vitro. *Science*, 2008, 320:789–92.

Further developments

Work aimed at producing functional but not autonomously replicating synthetic systems is further advanced than efforts to create a protocell. Models of this type, both *in vitro* (in the test tube) and to some extent *in vivo* (the modules and systems may be or become part of autonomously replicating systems) may be regarded as further design approaches within synthetic biology. The *in vitro* combination of individual ‘modules’ to form complex ‘systems’ not previously described in nature is particularly promising of new functionalities, especially for the production of new metabolic pathways. One example is the recently published CO₂ fixation pathway, not found in this combination in nature, which uses 17 enzymes from nine different organisms including three technically modified enzymes.²¹ However, the functional establishment of the new metabolic pathway, which was initially designed on the drawing board, required several subsequent optimisations and modifications of the enzymes to make sure they functioned under the same reaction conditions.

In view of the complexity of the biological systems and the new functionalities to be realised, design methods from the system sciences can in particular be used for conceptualisation on the drawing board.²² The systematic nature of these methods not only enables the rapid design of the individual modules and systems, but also allows deduction of diverse *a priori* predictions, i.e. before implementation in the laboratory.²³ These include, for example, the influence of disturbance variables on the desired function of a module (robustness) or also the dynamic behaviour of the overall system (stability) and can thus help estimate and minimise the probability of a loss of control.

Special mention should be made of efforts to use DNA or XNA (see below) for digital *in vitro* and *in vivo* information storage.^{24,25} The important potential benefits include the potentially enormous storage density (10¹⁸ bytes per mm³) and the particular longevity of these polymers.^{26,27,28,29} Re-

²¹ Schwander T, Schada von Borzyskowski L, Burgener S, Cortina NS, Erb TJ. A synthetic pathway for fixation of carbon dioxide in vitro. *Science*, 2016, 354, 900–904.

²² Halter W, Tuza ZA, Allgöwer F. Signal differentiation with genetic networks. Proceedings of the 20th IFAC World Congress, Toulouse, France, 2017.

²³ Steel H, Papachristodoulou A. Design Constraints for Biological Systems That Achieve Adaptation and Disturbance Rejection. *IEEE Transactions on Control of Network Systems*, 2018, 5:807–817.

²⁴ Church GM, Gao Y, Kosuri S. Next-generation digital information storage in DNA. *Science*, 2012, 337:1628.

²⁵ Shipman SL, Nivala J, Macklis JD, Church GM. CRISPR-Cas encoding of a digital movie into the genomes of a population of living bacteria. *Nature*, 2017, 547:345–349.

²⁶ Grass RN, Heckel R, Puddu M, Paunescu D, Stark WJ. Robust chemical preservation of digital information on DNA in silica with error-correcting codes. *Angw Chem Int Ed*, 2015, 54:2552–2555.

²⁷ Zhirmov V, Zadegan RM, Sandhu GS, Church GM, Hughes WL. Nucleic acid memory. *Nature Mater*, 2016, 15:366–367.

²⁸ www.technologyreview.com/s/607880/microsoft-has-a-plan-to-add-dna-data-storage-to-its-cloud

²⁹ www.sciencealert.com/microsoft-could-be-storing-data-on-dna-within-the-next-three-years

writing digital information into a DNA sequence as well as synthesizing and reading out the information is still, however, a time-consuming process. But as with DNA sequencing over the last few years, it is anticipated that DNA synthesis will become cheaper as time goes on. DNA may therefore offer an alternative to long-term data storage based on both *in vitro* and *in vivo* systems.^{30,31}

In addition to the possible use of DNA for information storage, DNA and RNA polymers are already being used as structuring components in nanotechnology applications. The shape of the components can be influenced and programmed through their coding sequence.³² The term DNA or RNA origami refers to *in vivo* and *in vitro* applications that, in addition to their passive function as a structuring component, also include complex constructs with specific functions, such as DNA scaffolding for optimising biosynthetic metabolic pathways³³, or programmable nanorobots³⁴. The limitations inherent to the synthesis and provision of sufficient quantities of sequence-specific (and therefore structure-specific) DNA for *in vitro* applications have already been overcome on a laboratory scale, with the result that the DNA origami concept is, in principle, scalable for production purposes.³⁵

Significant progress has also been made in the field of xenobiology.³⁶ Researchers working in this field are seeking to replace natural nucleic acid molecules (RNA, DNA) with synthetic nucleic acid analogues (XNA) to achieve higher chemical stability, enlarge the genetic code, and enable the production of modified proteins.³⁷ The *in vitro* replication of XNA has already been achieved.^{38,39} However, XNA components cannot currently be synthesised using natural or modified organisms.

³⁰ Blawat M, Gaedke K, Hütter I, Chen XM, Turczyk B, Inverso S, Pruitt BW, Church GM. Forward Error Correction for DNA Data Storage. *Procedia Comput Sci*, 2016, 80:1011–1022.

³¹ Erlich Y, Zielinski D. DNA Fountain enables a robust and efficient storage architecture. *Science*, 2017, 355:950–954.

³² <http://cadnano.org>

³³ Castellana M, Wilson MZ, Xu Y, Joshi P, Cristea IM, Rabinowitz JD, Gitai Z, Wingreen NS. Enzyme clustering accelerates processing of intermediates through metabolic channeling. *Nat Biotechnol*, 2014, 32:1011–1018.

³⁴ Douglas SM, Bachelet I, Church GM. A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads. *Science*, 2012, 335:831–834.

³⁵ Elbaz J, Yin P, Voigt CA. Genetic encoding of DNA nanostructures and their self-assembly in living bacteria. *Nat Commun*, 2016, 7:11179.

³⁶ Schmidt M, Pei L, Budisa N. Xenobiology: State-of-the-Art, Ethics, and Philosophy of New-to-Nature Organisms. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2018, 162:301–315.

³⁷ Malyshev DA, Dhami K, Lavergne T, Chen T, Dai N, Foster JM, Corrêa IR Jr, Romesberg FE. A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet. *Nature*, 2014, 509:385–388.

³⁸ Pinheiro VB, Holliger P. The XNA world: progress towards replication and evolution of synthetic genetic polymers. *Curr Opin Chem Biol*, 2012, 16:245–252.

³⁹ Pinheiro VB, Arangundy-Franklin S, Holliger P. Compartmentalized Self-Tagging for In Vitro-Directed Evolution of XNA Polymerases. *Curr Protoc Nucleic Acid Chem*, 2014, 57:9.9.1–18.

Clinical research is increasingly emerging as another field of application for synthetic biology. In some cases, complex systems are used to treat disease, often in combination with electrical engineering and chemical modules. The biological component is most commonly a genetically modified eukaryotic cell stimulated to produce a specific response via chemical or optical signals. Although the modified cells are not capable of self-replication, they do in principle possess this potential if fundamental problems surrounding the controlled replication of foreign cells in existing tissues (e.g. the human body) can be resolved. Prominent examples include thought-induced gene expression⁴⁰ and the improvement of disease symptoms in mice with diabetes or psoriasis by means of programmed genetic circuits.^{41,42}

4.3 Applications of Synthetic Biology

Research and development in an academic environment has produced a variety of examples of the successful implementation of synthetic biology in usually prototypical applications. The iGEM (international Genetically Engineered Machine) competition that emerged from a course at the Massachusetts Institute of Technology (MIT) in 2003 is an impressive example of the creative potential available. Scientific journals concentrating on synthetic biology have already been established, for example ACS Synthetic Biology.

By comparison, the implementation of the concept of synthetic biology in technical industries is not very advanced, at least in terms of the criterion of a functionality that has not yet been described, or not yet been produced in this specific combination. The production of 1,4-butanediol, isobutene, and isoprene may be regarded as flagship projects involving a combination of genetic engineering and elements of synthetic biology that have made an important contribution to the establishment of a production process. The biotechnological production of 1,4-butanediol from sustainable resources was also very economically successful. A biotechnological process has been developed for this basic compound of the chemical industry, of which millions of tonnes are used worldwide and which could previously only be produced petrochemically. No naturally occurring microbial synthesis pathway for 1,4-butanediol has so far been discovered.⁴³

Another flagship project is the artificial synthesis of the anti-malarial substance artemisinin. Over a period of ten years, in a public-private partnership, a partially artificial synthesis pathway has been designed and developed to production scale. The aim was to make the substance, tradi-

⁴⁰ Folcher M, Oesterle S, Zwicky K, Thekkottil T, Heymoz J, Hohmann M, Christen M, Daoud El-Baba M, Buchmann P, Fussenegger M. Mind-controlled transgene expression by a wireless-powered optogenetic designer cell implant. *Nat Commun*, 2014, 5:5392.

⁴¹ Ye H, Xie M, Xue S, Charpin-El Hamri G, Yin J, Zulewski H, Fussenegger M. Self-adjusting synthetic gene circuit for correcting insulin resistance. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1:0005.

⁴² Schukur L, Geering B, Charpin-El Hamri G, Fussenegger M. Implantable synthetic cytokine converter cells with AND-gate logic treat experimental psoriasis. *Sci Transl Med*. 2015, 7, 318ra201.

⁴³ Yim H, Haselbeck R, Niu W, Pujol-Baxley C, Burgard A, Boldt J, Khandurina J, Trawick JD, Osterhout RE, Stephen R, Estadilla J, Teisan S, Schreyer HB, Andrae S, Yang TH, Lee SY, Burk MJ, Van Dien S. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for direct production of 1,4-butanediol. *Nat Chem Biol*, 2011, 7, 445–452.

tionally extracted from the plant (*Artemisia annua*, sweet wormwood), available in sufficient quantities and at lower costs even when harvests fail. Baker's yeast, the biological host organism, was genetically modified, and plant genes were inserted. This gave rise to a precursor molecule that would be chemically difficult to achieve, which was then converted via chemical catalysis outside the yeast into the active substance. This metabolic pathway has now also been successfully implemented in a crop plant (tobacco) with high biomass production.⁴⁴

Tools developed from the concepts of synthetic biology are used in many different kinds of application-oriented research and as key technologies by commercial companies. Particular mention should be made of biosensors, which are used for environmental monitoring, identifying active substance candidates, and optimising biosynthesis pathways.^{45,46,47}

⁴⁴ Fuentes P, Zhou F, Erban A, Karcher D, Kopka J, Bock R. A new synthetic biology approach allows transfer of an entire metabolic pathway from a medicinal plant to a biomass crop. *eLife*, 2016, 5. pii: e13664.

⁴⁵ Bereza-Malcolm L, Aracic S, Mann G, Franks AE. The development and analyses of several Gram-negative arsenic biosensors using a synthetic biology approach. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 256, 117–125.

⁴⁶ Li N, Huang X, Zou J, Chen G, Liu G, Li M, Dong J, Du F, Cui X, Tang Z. Evolution of microbial bio-sensor based on functional RNA through fluorescence-activated cell sorting. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 258, 550–557.

⁴⁷ Schulte J, Baumgart M, Bott M. Development of a single-cell GlxR-based cAMP biosensor for *Corynebacterium glutamicum*. *J Biotechnol*, 2017, 258, 33–40.

5 Synthetic Biology in Public Debate

In recent years, there has been frequent discussion of various issues relating to synthetic biology such as legal regulation and the ethical evaluation of new methods and products. Synthetic biology has also been the subject of international political discussion, for example, in the negotiations surrounding the Convention on Biological Diversity (CBD). These topics of discussion are examined below with reference to the current state of scientific knowledge.

5.1 Assessment of Biosafety

The 2009 statement noted that most of the molecular biology methods used in the various areas of synthetic biology research fall into the category of genetic engineering. From the standpoint at that time, there were no special risks associated with this technology; the existing legal provisions—particularly Germany's Genetic Engineering Act, based on the relevant EU directives—were regarded as adequate. At the same time, given the rapid development of this field of research, it was suggested that future scientific development should be closely monitored and that the Central Committee on Biological Safety (ZKBS), the central body for the safety assessment of genetic engineering, should be tasked with monitoring synthetic biology. The Federal Ministry of Food and Agriculture (BMEL) followed this suggestion. The ZKBS has yet to be legally appointed as the assessing body for the biosafety of synthetic biology research.

In November 2012, the ZKBS presented its first monitoring report (ref. no.: 46012)⁴⁸. This report describes scientific advancements and analyses them in terms of whether there are any developments requiring additional regulation. No additional need for action was identified as a result of this report. This appraisal was supported by the statements of other organisations.⁴⁹

The scientific developments achieved since then, outlined previously, also provide no grounds for revising this view. The modules referred to above for the design of 'viable' systems each have a reference in nature.

In a recent commentary on a report by the CDB Ad Hoc Technical Expert Group (AHTEG) on Synthetic Biology (see below for more details), the ZKBS noted that no organisms have yet been developed using the methods of synthetic biology that cannot be regarded as genetically modified organisms (GMOs) or living modified organisms (LMOs) in the usual sense as defined by the

⁴⁸ www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/ZKBS/01_Allgemeine_Stellungnahmen_deutsch/01_allgemeine_Themen/Synthetische_Biologie.html

⁴⁹ A publication by Dechema (2011; <http://dechema.de/2011+Thesenpapier+zum+Status+der+Synthetischen+Biologie+in+Deutschland.html>) comments on the current state of synthetic biology in eight thematic areas. In particular, this paper also shows that the currently applicable legal provisions for the assessment of the potential risks of research are sufficient. The research report (2012; www.gentechnologiebericht.de/publikationen/synthetische-biologie-2012) by the interdisciplinary working group "Genetic Technology Report" of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities focuses on the prospects and implications of synthetic biology. The report also points out that "current research in synthetic biology (...) falls within the legal framework for genetic technology research". This view is shared by the scientific committees of the European Commission (2014; https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_044.pdf), although with the reminder that some specific areas or products of synthetic biology could fall outside the applicable legal framework for genetic engineering.

Cartagena Protocol on Biosafety.^{50,51} In this context, they also recommend that the safety assessment of organisms manufactured with the aid of synthetic biology should concentrate on new properties and novel organisms that are not GMOs or LMOs in the sense used by the Cartagena Protocol. This appraisal was reinforced in the second ZKBS monitoring report on synthetic biology published in June 2018.⁵² Following analysis of the international state of research, the report concludes that—apart from technologies such as DNA synthesis—systems produced so far are subject to the German Genetic Engineering Act and that biosafety can be assessed by means of established methods.

Nonetheless, developments must continue to be carefully monitored. Special attention must be given to completely novel concepts such as xenobiological approaches and new possibilities in genome editing, which make it increasingly difficult to draw a clear distinction between ‘natural’ and ‘non-natural’ genetic modifications—currently still a decisive criterion with regard to the legal necessity to assess potential hazards in genetic engineering. It should be emphasised that risk assessment cannot be carried out on an ‘across-the-board’ basis, e.g., on the basis of the technologies used; rather, individual research undertakings must be examined and evaluated.

At the present time, it would seem that the development of autonomously replicating systems generated without a natural blueprint (‘artificial life’) is unlikely to be achieved in the near future. But in this context in particular, an array of regulatory and ethical questions would need to be discussed, especially as such artificially produced organisms could not necessarily be classified as GMOs. It therefore appears necessary to proactively monitor and diligently discuss developments in this field of research so that any necessary legal adjustments can be implemented promptly. This assessment is also supported by the most recent ZKBS monitoring report published in June 2018.⁵³ The report notes that protocells without an equivalent in nature would not automatically be subject to the Genetic Engineering Act and that such systems would make it necessary to develop separate assessment criteria and, where necessary, safety measures. At the present time, according to the report, only individual elements of artificial cells have been researched, but the production of autonomously replicating protocells that cannot be compared to natural organisms has not yet been achieved. However, it also notes that current research work in connection with protocells does not involve any biological risks. In the view of the ZKBS, it is also likely that the reduced genome of autonomously replicating, artificial minimal cells would give them reduced fitness, with the result that they would be scarcely viable outside the lab. In addition to the aspects described in the ZKBS report, the use of system-theoretical methods can be applied to construct synthetic organisms with greater reliability or to protect against loss of control by means of redundant safety mechanisms.

The Genetic Engineering Act regulates both the contained use and deliberate release of genetically modified organisms. For the contained use of the systems produced so far, there are clear regulations that may be considered adequate on the basis of the current state of research. In the case of the deliberate release of novel organisms, their impacts on the environment, which the

⁵⁰ <http://bch.cbd.int/protocol>

⁵¹ <https://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentid=113221>

⁵² [www.zkbs-online.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/01_Allgemeine Stellungnahmen/01_Allgemeine Themen/2. Bericht der ZKBS zur Synthetischen Biologie \(2018\).pdf](http://www.zkbs-online.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/01_Allgemeine%20Stellungnahmen/01_Allgemeine%20Themen/2_Bericht%20der%20ZKBS%20zur%20Synthetischen%20Biologie%20(2018).pdf)

⁵³ Op. cit., p. 26.

Act regards as an asset deserving protection, must also be taken into consideration. This requires the extensive examination of potential consequences of the release of genetically modified organisms in terms of changes to the ecosystem as a whole. Although in the eyes of the public there are often fears about loss of control and the unpredictability of potential consequences, all scientific research so far indicates that, due to their extremely specialised metabolism, the systems produced do not possess any recognisable potential for uncontrolled dispersal in nature. Their fitness is substantially more restricted than natural organisms that have arisen through natural selection over millions of years. Xenobiology is regarded as another important biological safety component in this respect, particularly with a view to reducing the potential hazards associated with artificial autonomously replicating systems, as these require components that are not available in nature.⁵⁴ Concepts in xenobiology are therefore being discussed as a safety measure to prevent the uncontrolled exchange of genetic information or the uncontrolled spread of biological systems.

In summary, recent advancements in synthetic biology do not give rise to any fundamentally new problems for risk assessment. The technologies *per se*—which, as explained above, are not specific to synthetic biology and should certainly not be equated with synthetic biology—do not present any specific hazards. However, their applications must be assessed on a case-by-case basis. Developments in the field of synthetic biology should therefore continue to be closely monitored by the ZKBS, which has the expertise needed to assess the biological risk of both genetic engineering research and genetically modified organisms. The monitoring process should cover the questions of whether entities might arise that are no longer covered by existing regulations, whether it is necessary to develop new criteria for an adequate risk assessment of new organisms developed through synthetic biology research, and what form these criteria and their methodological application should take.

5.2 Ethical Debate

As with any new scientific concept, the question must be asked as to whether the technologies or products of synthetic biology give rise to new ethical issues. Are current ethical standards, for example those that apply to genetic engineering research, adequate or does synthetic biology introduce something fundamentally new? Does it demand a fresh assessment of the risk to humans and the environment compared to conventional research?

As a general rule, the technological procedures used in synthetic biology do not exceed the scope of the procedures used in conventional, genetic engineering and biotechnology research. No new ethical problems arise compared to familiar areas of research in genetic engineering, cell biology, or developmental biology, all part of the wider environment of synthetic biology, be it the production of transgenic plants and animals, cloning, the creation of chimeras, cell reprogramming, assisted reproduction, or genetic enhancement⁵⁵. As with genetic engineering research, it is neces-

⁵⁴ Schmidt M. Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool. *Bioessays*, 2010, 32:322–331.

⁵⁵ See also: DFG, acatech, Leopoldina. *Synthetische Biologie. Standpunkte*. 2009, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (p. 39–42, here p. 40).

sary to achieve legal clarity on issues of justice (property rights, patents, rights of use). Established rules for risk assessment and for monitoring research and its applications should therefore be applied consistently in the form of internationally recognised principles so that the consideration of ethical issues is covered by regulations for conventional research, genetic engineering, and biotechnology.

Even if no fundamentally new ethical questions arise, it must be taken into account that the extent and scale of research exceeds what has been previously done—as a result of the increase in uncertainty associated with the development of new synthetic organisms, non-natural reference systems, and the highly complex nature of research. This in turn increases the risks in connection with safety (biosafety) and potential misuse (biosecurity and dual use). This is discussed, for example, in the most recent Consensus Study Report published by the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, USA, under the title “Biodefense in the Age of Synthetic Biology”⁵⁶. Consequently—and experts are unanimous on this—new standards are needed for risk assessment in order to adequately assess the potential consequences, including unintended harm to people, landscapes, and the environment.⁵⁷ Ethical questions affect the assessment of the consequences of technology and the likelihood and potential for harm of possible errors, whether, for example, rapid and effective countermeasures could be taken following the unintentional release of synthetic products (the biosafety problem). The greater a non-calculable or non-manageable residual risk, the greater the additional risk in the event of misuse (the biosecurity and dual use problem). In view of the accelerated pace of progress in research, it is therefore important to discuss an enhanced culture of safety.

An important instrument for further research, particularly given the high levels of uncertainty, is the precautionary principle. By “intensively monitoring the consequences,” this principle enables us to flexibly adapt empirical practice to possible scenarios and also develop scenarios that take into account unintended harm to people and the environment and responses to it. Applying the precautionary principle can exploit error-minimising possibilities and reduce risks arising from specific mechanisms of synthetic biology—for example the unintended release of organisms—by ensuring “that the manufactured entities are unlikely to be viable or to undergo evolution outside the laboratory”.⁵⁸ The precautionary principle therefore provides an ethical method of proactive safety measures instead of simply seeking to respond reactively after damage has occurred, if such a response is still possible.

It will be crucial to work towards international regulatory standards facilitating self-regulation within the research community. It would also be desirable to encourage more ethical debate and involve the general public, for example, through interdisciplinary discussion platforms. This is indeed an

⁵⁶ www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=24890&_ga=2.71343568.2133597207.1529479193-2077026416.1529479193

⁵⁷ See op. cit., p. 39.

⁵⁸ Op. cit., p. 39.

ethical imperative, given that decisions for or against particular technologies affect not just science, but global society and the environment as a whole.

However, in addition to reflecting on safety issues in basic and applied research, there are also fundamental ethical questions relating to technical procedures. As with genetic technologies in general, it is necessary in relation to synthetic biology in particular to establish whether it violates fundamental ethical boundaries. Some regard in the aim of creating novel forms of life, or manufacturing life by technical means, a violation of such boundaries.

Although no new questions arise in terms of the technological and legal safeguarding of safety and justice, nonetheless the potential blurring of the line between technology and life in the field of synthetic biology could represent a fundamentally new ethical challenge. Should it become possible to manufacture life artificially, would this definitively violate an ethical boundary? Does synthetic biology represent something fundamentally new to our understanding of humanity and human capabilities?

To answer these questions, two points must be clarified: 1. What is an ethical boundary? 2. What constitutes a violation of this boundary?

Ethics sees freedom as the scope for human action, and its fundamental criterion is therefore to protect, and if appropriate enlarge, this freedom, but not to endanger it. This freedom comprises two aspects:

1. The ability to develop technology
2. The responsible use of technology

In other words, an ethical boundary can be violated in two ways: first, when the use of technology is removed and second, when the possibilities of the responsible use of technology are hampered or even prevented. From an ethical perspective, both aspects must be protected, or in other words violation of the respective boundaries must be prevented. For the purposes of technology, however, this means that an ethical boundary is not—as is so frequently claimed—determined by nature or by biological life. This boundary has been continually moved by technological advancements. It is human nature to regard nature not as something set in stone but as something that can be manipulated, including with technology. Although there are limits to this manipulation, they do not lie in a blurring of the line between nature and technology, nor in a blending of technology and life. Rather, they lie where human freedom as a prerequisite and object of ethics is jeopardised.

In the case of synthetic biology, this means that the emergence of new biological–technical characteristics does not itself violate the limits of what is ethical. The accusation of people ‘playing God’ also does not stand, even if they were to develop the ability to manufacture life via technical means.

However, the risk of violating boundaries does occur when humanity loses control over its own technical capabilities, either because the technology itself gets out of control and can no longer

be managed, or because of irreversible destruction of the environment and the conditions or resources essential to human life. In this case, even the benefits of technology, the medical and economic advantages that it makes possible, would no longer constitute an argument, as this would call into question both human freedom and dignity.

Even weighing harm against benefit would reach its limit here, as there is a degree of harm that outweighs anything else. For all harm/benefit comparisons, the precautionary principle advocated above is the method of choice, since it enables us to prevent pernicious harm to the conditions for human life and the environment we live in. If the risks cannot be averted by means of the precautionary principle, it is necessary to diagnose whether a general ethical boundary has been violated, i.e. whether synthetic biology gives rise to potential harm to humanity in its structure of ethical determination. This cannot, however, lie solely in the blurring of the line between natural and artificial, because this blurring is not in and of itself ethically questionable. The cultural modification of natural life already blurs the distinction between the natural and the artificial, technology being simply a particularly distinctive form of the artificial. The technical modification of life becomes ethically problematic only when a risk arises that the artificial begins to perpetuate itself in such a way that the technology can no longer be managed and controlled. If the ability to manage and control the technology is jeopardised, then its use would have to be halted and, if necessary, research would have to be adapted to the problem.

This would however alter the measure of ethical evaluation. The issue would no longer be specific hazards to humanity and damage to the environment but further-reaching irreversible risks to human existence. This then concerns the core issue of ethics, that of the loss or maintenance of human freedom. From this follow all the criteria for weighing the benefit and harm of a particular area of research. These must be measured in terms of the preservation of humanity and the conditions of life upon which it depends.

The following steps should therefore be considered in relation to synthetic biology from an ethical standpoint:

1. The ethical questions arising from synthetic biology are not new. They fall within the existing spectrum of ethical questions relating to genetic engineering and cell/developmental biology. Ethical issues are also already taken into consideration by means of existing laws and researchers' obligations.
2. This does not, however, imply that ethical questions have been resolved once and for all. They may require re-examination at any time if the gap between technical manipulation and ethical management can no longer be bridged, i.e. if the technical manipulation can no longer be controlled.
3. Preventing this requires methodically proactive measures and safety precautions. This means that it is an ethical imperative in itself not to regard ethics as merely a response to potentially harmful developments. The ethics of research require proactive ethical monitoring, which, given the rapid pace of development in research, not only reactively combats harm but also retains the ability to evolve and adapt to changed needs.

4. This proactive monitoring is not solely the responsibility of researchers. Not only scientists, but society as a whole should be involved in deciding on ethical issues. However, researchers do have a duty to make the facts of their research as transparent as possible and to communicate their work in a clear, balanced way. In this manner, informed dialogue can support the self-regulation of science without dictating to it.
5. To make this dialogue as informed and fact based as possible, it is appropriate to establish a platform for discussion. Such a platform would serve to promote an objective public perception of the opportunities and risks associated with research, as well as its critical monitoring. Ethical questions no longer concern researchers and research users alone, but everyone. In this sense, ethically monitoring research becomes a matter of no less than preserving the human heritage. For this, individual members of society must be able to discuss the issues together as fellow citizens.
6. Such public debates also serve to build trust in science and prevent the spread of irrational fears with respect to biological research (compare green genetic engineering). Promoting this trust also requires that researchers and research institutions can demonstrate that they place value on the safety of people and the environment. This includes being able to respond appropriately to crises, anticipate hazards, and develop an exit scenario. However, building trust in science is made more difficult when economic and political interests are tied to research, behind which safety interests may be relegated to second place. Here too, it helps disclose possible links of research with business and politics.
7. As long as it is possible to conduct proactive ethical monitoring of synthetic biology, it will be possible to balance opportunities and risks against one another. But if this possibility of proactive supplementary ethical research should diminish, there would be a real risk that ethical considerations would be taxed beyond merely weighing harm and benefit. In a scenario like this, the ethics of science itself would be called into question, which translates into the orientation of research development towards humanity and human freedom. To maintain not only the ethical but also the technical scope for action, it is however essential to preserve this and prevent it from being jeopardised by technological developments. Future research in synthetic biology must pay due attention to this.

In the past several years, the German Ethics Council has addressed the topic of synthetic biology on multiple occasions, organising a number of events and producing relevant publications. In February 2010, a Bioethics Forum was organised on issues relating to synthetic biology, and in November 2011, the German Ethics Council held a public conference on 'The Workshop of Life – The Importance of Synthetic Biology to Science and Society'. The German Ethics Council decided at the first of these events that it was not necessary for the time being to issue a special statement but that future developments in synthetic biology should continue to be appropriately monitored. The discussion begun there was continued at the second event.

Questions relating to the responsible handling of developments in synthetic biology are also discussed at scientific conferences. At its next conference, the German Association for Synthetic Biology (GASB), a learned society established in 2017, has chosen to address societal and ethical questions in addition to scientific ones.

5.3 Political Debate

Synthetic biology has cropped up repeatedly in political debate in recent years. In 2016, a report was published by the Bundestag's Office of Technology Assessment and was subsequently discussed in the Bundestag Committee on Education, Research and Technology Assessment.⁵⁹ This report considered "synthetic biology in a narrower sense" and "synthetic biology in a wider sense." This 'wider sense' is understood to include the use of the full range of genetic engineering methods (e.g. CRISPR/Cas technology + gene drives). The report describes the current state of research, development, and application and, based on this, presents recommendations for future regulation that do not distinguish between the established methods of genetic engineering and the new questions likely to be presented by synthetic biology research. However, such a distinction is regarded as absolutely necessary. It is essential to differentiate between tried-and-tested work that existing legislation already sufficiently regulates and that which gives rise to new questions as to its regulation. In the latter case, assessment is needed on a case-by-case basis.

Gene drive: A method for propagating genetic elements or gene constructs within a population of sexually reproducing organisms, with the genes being inherited by significantly more than 50% of offspring.

The debate over synthetic biology also found its way into negotiations on the Convention on Biological Diversity (CBD), with initial 'draft decisions' being discussed in Cancun in December 2016. A first report by an Ad Hoc Technical Expert Group (AHTEG) is already available, which is intended to lay the foundation for discussions at the next conference of signatories. This discussion also rests on a very broad concept of synthetic biology that makes no distinctions between different types of research. The considerations are therefore in no way specific to synthetic biology, which is also not the actual reason for the CBD discussion. The practice of unduly equating synthetic biology with new molecular biology methods, which is seen frequently and is not scientifically justifiable, is also covered in the most recent statement by the European Plant Science Organisation (EPSO) on the relationship between plant breeding methods and synthetic biology.⁶⁰

In the context of the CBD negotiations a very general discussion is taking place that may nonetheless have far-reaching impacts on synthetic biology and other scientific disciplines. As stated above, the ZKBS has made a statement on the AHTEG report. This statement specifically points out that all known work so far in synthetic biology is subject to the regulations of the German Genetic Engineering Act and the Cartagena Protocol on Biosafety. This also applies explicitly to any organisms bred through gene drives that have raised serious concerns over the potential impacts of their release on the ecological balance (see the general statement issued by the ZKBS, ref. no. 45310.0111, February 2016)⁶¹.

⁵⁹ www.bundestag.de/blob/421086/aeff5fe36dcb75d9e9d3bff73d114b7c/synthetische-biologie-data.pdf

⁶⁰ www.epsoweb.org/webfm_send/2329

⁶¹ [www.bvl.bund.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/02_Allgemeine_Stellungnahmen_englisch/01_general_subjects/Recombinant_gene_drive_systems_\(2016\).pdf](http://www.bvl.bund.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/02_Allgemeine_Stellungnahmen_englisch/01_general_subjects/Recombinant_gene_drive_systems_(2016).pdf)

6 Annex

6.1 Members of the Working Group

Professor Dr. Anke Becker
Philipps-Universität Marburg
LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie
Hans-Meerwein-Straße 6
35043 Marburg

Dr. Jürgen Eck
BRAIN AG
Darmstädter Straße 34
64673 Zwingenberg

Dr. Jörg Mampel
BRAIN AG
Darmstädter Straße 34
64673 Zwingenberg

Responsible at DFG Head Office

Dr. Nikolai Raffler

6.2 Members of the Permanent Senate Commission on Genetic Research

Professor Dr. Anke Becker
Philipps-Universität Marburg
LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie
Hans-Meerwein-Straße 6
35043 Marburg

Professor Dr. Katja Becker (Chair)
Justus-Liebig-Universität Gießen
Interdisziplinäres Forschungszentrum
Arbeitsgruppe Biochemie und Molekularbiologie
Heinrich-Buff-Ring 26-32
35392 Gießen

Professor Dr. Stephan Becker
Philipps-Universität Marburg
Fachbereich Medizin
Institut für Virologie
Hans-Meerwein-Straße 2
35043 Marburg

Professor Dr. Ralph Bock
Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie (MPI-MP)
Am Mühlenberg 1
14476 Potsdam

Professor Dr. Hans-Georg Dederer
Universität Passau
Lehrstuhl für Staats- und Verwaltungsrecht,
Völkerrecht, Europäisches und Internationales Wirtschaftsrecht
Innstraße 39
94032 Passau

Professor Dr. Elisabeth Gräb-Schmidt
Eberhard Karls Universität Tübingen
Evangelisch-Theologische Fakultät
Lehrstuhl Systematische Theologie mit Schwerpunkt Ethik
Liebermeisterstraße 12
72076 Tübingen

Dr. Andreas Jenne
RSP systems
Sivlandvaenget 27c
5260 Odense
Dänemark

Professor Dr. Alexandra-Maria Klein
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Geo- und Umweltwissenschaften
Lehrstuhl für Naturschutz und Landschaftsökologie
Tennenbacher Straße 4
79106 Freiburg

Professor Dr. Roland Lill
Philipps-Universität Marburg
Fachbereich Medizin
Institut für Klinische Zytobiologie und Zytopathologie
Robert-Koch-Straße 6
35037 Marburg

Professor Dr. Brigitte Schlegelberger
Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum Pathologie, Forensik und Genetik
Institut für Humangenetik
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Professor Dr. Wolfgang Wagner
Universitätsklinikum Aachen
Institut für Zellbiologie
Division of Stem Cell Biology and Cellular Engineering
Pauwelsstraße 20
52074 Aachen

Permanent guests

Professor Dr. Michael Famulok
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
LIMES-Institut
Abteilung für Chemische Biologie
c/o Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Gerhard-Domagk-Straße 1
53121 Bonn

Dr. Johannes Fritsch
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –
Nationale Akademie der Wissenschaften
Jägerberg 1
06108 Halle

Responsible at DFG Head Office

Dr. Ingrid Ohlert

Deutsche Forschungsgemeinschaft

German Research Foundation

Kennedyallee 40 · 53175 Bonn

Postal Address: 53170 Bonn

Telephone: + 49 228 885-1

Telefax: + 49 228 885-2777

postmaster@dfg.de

www.dfg.de