

Opinion on - Synthetic Biology I, II und III -

Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks:
SCENIHR

Scientific Committee on Health and Environmental Risks:
SCHER

Scientific Committee on Consumer Safety:
SCCS

Zusammenfassung

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelsicherheit

Projektbearbeitung: Nina Köhler
Projektleitung: Armin Baker, Ulrich Busch

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	3
2. Zusammenfassung	7
2.1. Opinion on Synthetic Biology I – Definition	7
1. Was ist Synthetische Biologie und in welcher Beziehung steht sie zur Gentechnik?.....	7
2. Was sind die Anforderungen an eine wissenschaftsbasierte und operative Definition der Synthetischen Biologie?.....	8
3. Sind die vorhandenen Definitionen der SynBio wissenschaftsbasiert und operativ?.....	8
2.2. Opinion on Synthetic Biology II – Methoden der Risikobewertung und Sicherheitsaspekte...	9
4. Welche Folgen könnte ein durch SynBio erzeugter GVO für die Human- und Tiergesundheit, sowie für die Umwelt haben?.....	9
5. Sind die existierenden Methoden der Risikobewertung für die SynBio ausreichend?	11
6. Wie sollten existierende Methoden der Risikobewertung für Anwendungen der SynBio angepasst werden?.....	12
7. Wie, wann und zu welchem Grad können genetische Sicherheitsmaßnahmen in Produkte der Synthetischen Biologie eingebaut werden?	14
8. Wie könnte eine generelle Strategie zum Design von systemimmanenten Sicherheitsmaßnahmen in Anwendungen der SynBio aussehen?	16
2.3. Opinion on Synthetic Biology III – Risiken für die Umwelt und Biodiversität; Forschungsprioritäten auf dem Gebiet der synthetischen Biologie	17
9. Die Komitees geben einen Überblick über spezifische Risiken der SynBio für die Umwelt und die Biodiversität.....	17
10. Was sind die großen Wissenslücken, die es bezüglich einer verlässlichen Risikobewertung auf dem Gebiet der SynBio zu füllen gilt?.....	20
11. In welchen Bereichen besteht noch Forschungsbedarf bezüglich einer verlässlichen Risikobewertung auf dem Gebiet der SynBio?	22
3. Gegenüberstellung der sicherheitsrelevanten Eingliederung der SynBio-Forschungsfelder von EU und ZKBS	25
4. Referenzen	27

1. Abstract -

Die Stellungnahme der EU Kommission zur Synthetischen Biologie setzt sich aus drei „Opinions on Synthetic Biology“ zusammen. Innerhalb der „Opinions“ gehen die folgenden wissenschaftlichen Komitees auf insgesamt elf Fragen der EU Kommission zur Synthetischen Biologie (SynBio) ein:

- ➔ **Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)**
(Wissenschaftlicher Ausschuss für Verbrauchersicherheit)
- ➔ **Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER)**
(Wissenschaftlicher Ausschuss für Gesundheit und Umweltrisiken)
- ➔ **Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR)**
(Wissenschaftlicher Ausschuss für neu auftretende und neu identifizierte Gesundheitsrisiken)

Die wissenschaftlichen Komitees grenzen den Inhalt ihrer Analyse auf einen absehbaren Zeitraum (bis 2025) ein und weisen darauf hin, dass ihre Schlussfolgerungen nach einigen Jahren erneut überarbeitet und geprüft werden sollten.

Nicht in ihren Stellungnahmen enthalten sind spezifische Analysen bezüglich sozialer, ethischer und sicherheitsrelevanter Folgen der SynBio sowie der Forschung an embryonalen Stammzellen.

Die Synthetische Biologie hat sich aus den Methoden und Werkzeugen der Gentechnik entwickelt. Daher berücksichtigen die „Opinions“, dass die Risikobewertung maßgeblich auf Prinzipien zurückgreift, welche in den Richtlinien 2001/18/EG („Freisetzungsrichtlinie“) und 2009/41/EG („Systemrichtlinie“), sowie in der Richtlinie 2000/608/EG („Leitlinien für die Risikobewertung gemäß Anhang III der „Systemrichtlinie“) festgelegt wurden.

Die wissenschaftlichen Komitees definieren in ihren Analysen fünf Forschungsbereiche und einen Trend in der SynBio:

- 1.) „Genetic part (libraries)“
„Genetic part (libraries)“ beinhalten die Anwendung genetischer Elemente und genetischer Schaltkreise zum Beispiel zur Entwicklung maßgeschneiderter Stoffwechselwege innerhalb von gut charakterisierten Modell- oder Produktionsorganismen.

2.) Minimalzellen und Designer Chassis

Grundlegend an dem Konzept der Minimalzellen ist die Reduktion des Genoms auf ein Minimalgenom, also die essentielle Anzahl an Genen die für den Grundstoffwechsel eines Organismus benötigt wird. Beim sogenannten „top-down“ Ansatz wird das Genom einer existierenden Zelle auf ein Minimum reduziert, so dass eine Minimalzelle entsteht. Die freigewordenen Kapazitäten der Minimalzelle können dann z. B. für die Produktion gewünschter Substanzen genutzt werden („Designer Chassis“).

3.) Protozellen und artifizielle Zellen

Die Herstellung von Protozellen verfolgt einen „bottom up“ Ansatz. Hierbei soll eine Protozelle aus nicht-lebenden Materialien komplett neu konstruiert werden. Das langfristige Ziel ist es, einen selbst-replizierenden, lebenden Organismus zu schaffen, welcher dann zum Beispiel als Basis für ein „Designer Chassis“ genutzt werden kann.

4.) Xenobiologie

In der Xenobiologie werden biologische Systeme konstruiert, die „nicht-natürlich“ vorkommende Stoffe bzw. Elemente beinhalten. Hierzu zählen zum Beispiel nicht-kanonische Aminosäuren, Xeno-Nukleinsäuren oder auch die Nutzung von alternativen genetischen Codes.

5.) DNA Synthese und Genom-Editierung

Die heutigen DNA-Synthese Methoden erlauben die *de novo* Konstruktion kompletter Genome. Beeindruckende Beispiele hierfür sind die Synthese des Poliovirus (Cello et al., 2002) oder des bakteriellen Genoms von *Mycoplasma mycoides* (Gibson et al., 2010). Zwischenzeitlich ist auch die Synthese eines kompletten eukaryotischen Hefechromosoms möglich (Annaluru et al., 2014). Genom-Editierungsverfahren wie das CRIPSR/Cas9 System, TALENs oder Zinkfingernukleasen ermöglichen das schnelle und präzise Einführen von genetischen Modifikationen in existierende Genome.

6.) Citizen science (Do-it-Yourself Biologie)

DIY Biologen (Garagenbiologen) sind Personen, die biologische Experimente außerhalb regulierter Bereiche als Hobby durchführen. DIY Biologen haben dabei i. d. R. nur eine geringe oder gar keine naturwissenschaftliche Ausbildung.

In der ersten „Opinion on Synthetic Biology“ werden allgemeine, rechtliche und wissenschaftliche Hintergründe, welche den Fragen der Kommission zugrunde liegen, diskutiert. Es wird festgestellt, dass sich vorhandene Definitionen der SynBio hauptsächlich auf die Modularisierung (Zusammensetzung des Gesamtsystems aus einzelnen Bausteinen [Modulen] nach dem Baukastenprinzip), sowie die Verwandtschaft zum Ingenieurwesen als Hauptmerkmale der SynBio beziehen. Für eine Risikobewertung wird allerdings eine operative Definition benötigt, welche die eindeutige Zuordnung eines Projekts bzw. eines Organismus zur SynBio ermöglicht. Die wissenschaftlichen Komitees schlagen deshalb folgende Definition der SynBio vor: “SynBio is the application of science, technology and engineering to facilitate and accelerate the design, manufacture and/or modification of genetic materials in living organisms”. Die wissenschaftlichen Komitees stellen weiterhin fest, dass eine genaue Abgrenzung zwischen Gentechnik und SynBio auf Basis von quantifizierbaren und tatsächlich messbaren Werten, sowie die Definition von Inklusions- und Exklusionskriterien, nicht möglich ist.

In der zweiten „Opinion“ gehen die wissenschaftlichen Komitees auf Fragen der EU Kommission bezüglich voraussichtlicher Auswirkungen der SynBio auf die Human- und Tiergesundheit, sowie auf die Umwelt ein. Zudem wird diskutiert ob die existierenden Methoden der Risikobewertung der europäischen Union für GVO auch auf die SynBio anwendbar sind und ob diese verbessert werden müssen. Es wird festgestellt, dass die vorhandenen Methoden prinzipiell geeignet und anwendbar sind. Allerdings wird angemerkt, dass die Risikobewertung zukünftig auf schnellere Prozesse zur Überwachung der DNA-Synthese und der Genom-Editierungsverfahren angewiesen sein wird. Um etablierte Methoden der Risikobewertung auf dem Gebiet der Xenobiologie sicher anwenden zu können, müssten noch zusätzliche Informationen über xenobiologische Organismen und deren Interaktion mit natürlichen Organismen gesammelt werden. Für die Risikobewertung von Protozellen wird es zukünftig wichtig sein, die am besten geeignete Kombination aus chemischen und biologischen Methoden zu wählen. Als verbesserungswürdig wurde die Risikobewertung von neu entstehenden Eigenschaften erachtet, welche in komplex konzipierten genetischen Systemen auftreten könnten. Es wurde darauf hingewiesen, dass es an Forschung für Methoden zu deren Vorhersage bedarf. Zudem sollte der Gebrauch von GVO mit einer bereits durchgeführten Sicherheitsbewertung als Vergleichsorganismen unterstützt werden. Weiterhin wurde der Vorschlag gemacht, Daten über genetische Modifikationen und genetische Einheiten für die Risikobewertung standardisiert zu übermitteln, um hier eine größere Transparenz zu schaffen. Schließlich wurde noch auf die Sicherheit der derzeit zur Verfügung stehenden genetischen Sicherheitsmaßnahmen (z. B. Auxotrophie) eingegangen. Hier waren sich die wissenschaftlichen Komitees einig, dass diese für die SynBio derzeit noch nicht ausreichend entwickelt sind und im Falle einer Freisetzung keine absolute Sicherheit garantieren könnten.

Abstract

Die dritte „Opinion“ setzt sich mit den Risiken der SynBio für die Umwelt und die Biodiversität auseinander. Hier wird zum Beispiel darauf hingewiesen, dass Anwendungen der SynBio in einer akzidentiellen Freisetzung von SynBio Organismen resultieren könnten. Diese Organismen hätten dann eventuell einen negativen Einfluss auf die Biodiversität. Einen positiven Beitrag zum Umweltschutz könnte die SynBio zum Beispiel durch die Bereitstellung nachhaltiger Alternativen zu erdölbasierten Rohstoffen leisten. Die wissenschaftlichen Komitees gehen auch auf spezifische Auswirkungen auf die Umwelt ein und nennen hier unter anderem wieder das Auftreten von neu entstehenden Eigenschaften im Rahmen von komplex konstruierten genetischen Systemen. Auch auf das Risiko, dass Minimalzellen in endosymbiontische Beziehung mit anderen Organismen treten könnten, wird eingegangen. Zudem wird erwähnt, dass die neuen Genom-Editierungsverfahren großen Raum für genetische Modifikation bieten. Als Forschungsempfehlungen auf dem Gebiet der SynBio geben die wissenschaftlichen Komitees den Rat, Forschung zu fördern, welche zur Verbesserung der Risikobewertung beiträgt.

2. Zusammenfassung -

2.1. Opinion on Synthetic Biology I – Definition

Diese „Opinion“ widmet sich der Beantwortung folgender Fragen der Europäischen Kommission zur Synthetischen Biologie (SynBio).

1. -Was ist Synthetische Biologie und in welcher Beziehung steht sie zur Gentechnik?

Während der letzten Jahrzehnte wurden viele Techniken, Methoden und Verfahren entwickelt die ein schnelleres und einfacheres Designen und Herstellen von GVO ermöglichen. Es handelt sich hierbei um konzeptionelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Gentechnik. Ein typisches Merkmal der SynBio ist der Versuch, sich klassischer Konzepte des Ingenieurwesens zu bedienen. Darunter fallen zum Beispiel Standardisierung und Modularisierung. Derzeit und wahrscheinlich auch in der näheren Zukunft fällt die SynBio aus Sicht der wissenschaftlichen Komitees unter den Bereich Gentechnik wie sie in den europäischen Richtlinien 2001/18/EG und 2009/41/EG definiert wurde.

Vorhandene Definitionen der SynBio betonen meist die Modularisierung sowie die Verwandtschaft zum Ingenieurwesen als die Hauptursache für die vereinfachte Herstellung von GVO. Für die Risikobewertung wird allerdings eine operative Definition der SynBio benötigt. Die wissenschaftlichen Komitees schlagen deswegen folgende Definition der SynBio vor:

Definition SynBIO:

SynBio is the application of science, technology and engineering to facilitate and accelerate the design, manufacture and/or modification of genetic materials in living organisms.

2. -Was sind die Anforderungen an eine wissenschaftsbasierte und operative Definition der Synthetischen Biologie?

Eine „operative Definition“ sollte es ermöglichen ein Projekt oder einen Organismus eindeutig der SynBio zuordnen zu können. Zudem sollte sich die Definition aus dem Verständnis des SynBio Konzepts, der verwendeten Methoden, sowie deren Anwendungen ableiten.

SynBio beinhaltet alle Aktivitäten die zu einer genetischen Modifikation in einem lebenden Organismus führen. Dieser wurden im Cartagena Protocol zur biologischen Sicherheit definiert „any biological entity capable of transferring or replicating genetic material, including sterile organisms, viruses and viroids“ (alle biologischen Einheiten die in der Lage sind genetisches Material zu übertragen oder zu replizieren, darunter auch sterile Organismen, Viren und Viroide) sowie in Artikel 2(1) der Richtlinien 2009/41/EG und 2001/18/EG. Dies schließt die Berücksichtigung von nicht-lebenden, und sich nicht-reproduzierenden Gütern und Materialien, die durch solche GVO hergestellt wurden, nicht aus.

Eine genaue Definition der Beziehung zwischen Gentechnik und SynBio auf Basis von quantifizierbaren und tatsächlich messbaren Werten, sowie die Definition von Inklusions- und Exklusionskriterien, ist aus Sicht der wissenschaftlichen Komitees schwierig. Auch zusätzliche Kriterien (welche z.B. die Komplexität der genetischen Modifikation, die Geschwindigkeit mit der die Modifikation erzielt wurde oder die Anzahl der Modifikationen mit einbeziehen) liefern keine klaren Cut-Off Punkte oder Schwellenwerte welche die SynBio wissenschaftlich von anderen Gebieten der Gentechnik abgrenzt und sind somit nicht in der Lage Produkte der SynBio eindeutig von Produkten der Gentechnik zu unterscheiden.

3. -Sind die vorhandenen Definitionen der SynBio wissenschaftsbasiert und operativ?

Die vorhandenen Definitionen konzentrieren sich auf konzeptionelle Fortschritte in der SynBio. Da sie aber nicht auf quantifizierbaren und tatsächlich messbaren Werten beruhen, sind sie nach den wissenschaftlichen Komitees weder grundlegend noch operativ.

Die von den wissenschaftlichen Komitees vorgeschlagene Definition könnte zukünftig zu einer operativen Definition mit spezifischen und messbaren Inklusions- und Exklusionskriterien beitragen. Außerdem schließt sie ein Ausweiten von Arbeiten auf Gebieten mit derzeit großen technischen Fortschritten wie z. B. standardisierte genetische Einheiten kombiniert mit „genetic part libraries“, Protozellen, Minimalzellen und Designer Chassis, Xenobiologie, „large-scale“ DNA Synthese und „whole-genome editing“ nicht aus.

2.2. Opinion on Synthetic Biology II – Methoden der Risikobewertung und Sicherheitsaspekte

4. Welche Folgen könnte ein durch SynBio erzeugter GVO für die Human- und Tiergesundheit, sowie für die Umwelt haben?

Die wissenschaftlichen Komitees führen zu den von ihnen definierten Forschungsbereichen sowie dem Trend in der SynBio dazu aus:

„Genetic part libraries“:

Präzisere Informationen über die biologischen Funktionen der Einheiten in „genetic part libraries“ könnten die Effektivität der Risikobewertung verbessern. Das eventuelle Auftreten von neu entstandenen Eigenschaften in aufwendig gentechnisch veränderten Systemen könnte allerdings eine Herausforderung für die Risikobewertung darstellen.

Minimalzellen und Designer Chassis:

Durch die Minimalisierung des Genoms auf essentielle Bauteile des Zellmetabolismus könnte es einfacher werden eingefügte genetische Elemente zu kontrollieren.

Protozellen und artifizielle Zellen:

Protozellen sind „nicht-lebende“ Vesikel deren Existenz wahrscheinlich für die absehbare Zukunft auf Forschungslaboratorien begrenzt sein wird. Selbst-replizierende Protozellen wurden derzeit noch nicht beschrieben. Auch eine Ausbreitung in der Umwelt ist aufgrund der fehlenden Zellviabilität nicht möglich. Allerdings könnte es im Labor zu einem akzidentiellen Kontakt zwischen Protozellen und Menschen kommen.

Protozellen fallen eher unter das regulatorische Rahmenwerk der Chemikalien, als unter das derzeitige Gentechnikrecht. Da die Produktion von lebensfähigen, artifiziellen Zellen noch nicht möglich ist, sind die zu bedenkenden Forschungsrisiken an Protozellen nicht höher, als die bestehenden Risiken in anderen biologischen oder chemischen Laboratorien (Bedau et al., 2009). Die Interaktion von Protozellen mit lebenden Organismen, sowie die Option auf eine zukünftige autonome Protozelle berechtigen aber Untersuchungen an möglichen Übertragungswegen und nachteiligen Effekten.

Die Risikobewertung auf diesem Gebiet sollte weiterfortgeführt werden, aber nicht unbedingt auf die Methoden der GVO-Risikobewertung begrenzt bleiben. Auch Aspekte wie Allergenität, Pathogenität, biologische Stabilität usw. sollten bedacht werden. Neben sozialen und ethischen Folgen stellt dies sicherlich eine Herausforderung für die Risikobewertung dar.

Xenobiologie:

Der Gebrauch von „nicht-natürlichen“ biochemischen Systemen in lebenden Zellen (z. B. XNA, alternativen Basenpaaren usw.) hat zwei Konsequenzen für die Risikobewertung. Erstens müssen nicht-natürliche biochemische Substanzen auf ihr Risiko bezüglich der humanen Gesundheit sowie der Umwelt überprüft werden. Zweitens könnten xenobiologische Systeme so konzipiert werden, dass sie ein besseres Biocontainment ermöglichen. Hierbei ist z. B. die sogenannte „genetic firewall“ zu erwähnen. Diese hat das Ziel horizontalen Gentransfer oder sexuelle Reproduktion zwischen xenobiologischen und natürlichen Organismen zu verhindern.

DNA Synthese und Genom-Editierung:

Die neuen Techniken der DNA Synthese und der Genom-Editierung beschleunigen den Prozess der genetischen Modifikation in Ausmaß und Anzahl erheblich. Dies stellt an sich schon eine Herausforderung für die Risikobewertung dar. Zusätzlich müssen auch folgenden Aspekte bedacht werden:

- Durch die direkte Genom-Editierung von Zygoten ist eine genetische Modifikationen in höheren Tieren innerhalb einer Generation möglich.
- Viele neue Methoden erlauben das Multiplexen von genetischen Modifikationen und ermöglichen somit die Veränderung einer großen Anzahl von Loci zur selben Zeit.
- Die Anzahl an Modifikationen die durch „large-scale“ DNA Synthese und/oder durch hoch-parallele Genom-Editierung parallel eingefügt werden können, erhöhen den Unterschied zwischen dem resultierenden und den natürlichen Organismen. Dies stellt eine Herausforderung für den Vergleichsansatz in der Risikobewertung dar.

Citizen Science:

Grundsätzlich stellt die „citizen science“ oder DIY-Biologie (Do-it-yourself Biologie) keine neue Gefahr für die humane Gesundheit oder die Umwelt dar. Die steigende Popularität der DIY-Biologie und die damit verbundene erhöhte Beteiligung könnten aber schließlich doch zu einer Gefährdung führen. Deshalb ist es wichtig an etablierten Sicherheitspraktiken festzuhalten. Diese sollten zudem durch unabhängige Sicherheitseinrichtungen verifiziert werden. Alle Einsteiger in dieser Community sollten standardisierte Sicherheitseinweisungen erhalten, so wie dies auch bei Mitarbeitern in etablierten Institutionen gehandhabt wird.

5. Sind die existierenden Methoden der Risikobewertung für die SynBio ausreichend?

Die wissenschaftlichen Komitees führen zu den von ihnen definierten Forschungsbereichen sowie dem Trend in der SynBio dazu aus:

„Genetic part libraries“:

Die existierenden Methoden zur Risikobewertung sind anwendbar und geeignet. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass in komplex konzipierten genetischen Systemen neu entstandene Eigenschaften auftreten. Eventuell werden hier weitere Methoden zur Risikobewertung benötigt.

Minimalzellen und Designer Chassis:

Die existierenden Methoden sind anwendbar. Im Vergleich zu den Wildtyporganismen aus denen sie entstanden sind bergen Minimalzellen keine zusätzlichen Risiken.

Protozellen und artifizielle Zellen:

Für die Risikobewertung von Protozellen sind geeignete Methoden verfügbar. Da Protozellen zwischen den Gebieten der Chemie und der Biologie anzusiedeln sind, sollten die am besten geeignete Methoden aus beiden Gebieten gewählt werden.

Xenobiologie:

Die vorhandenen Methoden sind anwendbar. Allerdings sollten weitere Informationen über xenobiologische Organismen und über ihre Interaktion mit natürlichen Organismen gesammelt werden.

DNA Synthese und Genom-Editierung:

Existierende Methoden können genutzt werden. Da genetische Modifikationen heute mit einer stark erhöhten Geschwindigkeit eingefügt werden können, wird auch die Risikobewertung zukünftig auf schnellere Prozesse angewiesen sein.

Citizen science:

Die existierenden Methoden sind geeignet. Dabei ist es essentiell, dass diese auch außerhalb von traditionellen Einrichtungen angewendet werden.

6. Wie sollten existierende Methoden der Risikobewertung für Anwendungen der SynBio angepasst werden?

Die wissenschaftlichen Komitees führen zu den von ihnen definierten Forschungsbereichen sowie dem Trend in der SynBio dazu aus:

„Genetic part libraries“:

Die aktuellen Methoden sind geeignet um ein hohes Maß an Schutz zu gewährleisten und das potentielle Risiko abzuschätzen. Trotzdem sollten die Methoden kontinuierlich verbessert werden, um auch weiterhin eine dem Risiko entsprechende Sicherheit zu gewährleisten. Dabei muss beachtet werden, dass der wissenschaftliche und technologische Fortschritt weiterhin ermöglicht wird.

Die Forschung an Computerprogrammen zur Vorhersage von neu entstandenen Eigenschaften in genetischen Systemen sollte gefördert werden. Außerdem wird vorgeschlagen die Datenübermittlung zur Risikobewertung von genetischen Modifikationen und genetischen Einheiten zu standardisieren. Zudem sollten kurze Richtlinien für die Risikobewertung zur Einschätzung der neu entstehenden Eigenschaften in genetisch modifizierten Systemen entworfen werden.

Der Vergleichsansatz, welcher derzeit in der Risikobewertung Anwendung findet, wird ab einem gewissen Punkt nicht länger möglich sein. Dies liegt unter anderem daran, dass sich die resultierenden Systeme immer weiter von ihren natürlichen Vergleichsorganismen unterscheiden werden. In diesem Zusammenhang wird empfohlen, den Gebrauch von GVO mit einer bereits durchgeführten Sicherheitsbewertung als Vergleichsorganismen zu unterstützen. Somit könnte die Anwendbarkeit des Vergleichsansatzes länger gegeben sein.

Durch die neuen Methoden der Genom-Editierung ist es möglich schnelle und gezielte Genomveränderungen vorzunehmen. Beispiele hierfür sind das Einfügen von neuen genetischen Einheiten, welche z. B. durch MAGE (**M**ultiplexed **A**utomated **G**enome **E**ngineering) oder CRISPR (**C**lustered **R**egularly **I**nterspaced **S**hort **P**alindromic **R**epeats) transient eingebracht werden. Durch diese Methoden könnten tiefergreifendere Veränderung in den Genomen von Organismen hergestellt werden, als dies mit traditionellen gentechnischen Methoden der Fall war. Derartige Genomveränderungen sind aus Sicht der wissenschaftlichen Komitees nicht notwendigerweise als genetische Modifikation im Sinne der Richtlinien 2001/18/EG und 2009/41/EG zu erachten. Dies könnte eine weitere Herausforderung für die Risikobewertung darstellen.

Minimalzellen und Designer Chassis:

Es ist keine Änderung der existierenden Methoden nötig.

Protozellen und artifizielle Zellen:

Um sowohl biologische als auch chemische Risiken zu erfassen, sollten Methoden aus beiden Fachbereichen angewendet und kombiniert werden.

Xenobiologie:

Es sollten mehr Informationen über xenobiologische Organismen und deren Interaktion mit natürlichen Organismen gewonnen werden.

DNA Synthese und Genom-Editierung:

Die neuen Methoden der Genom-Editierung erlauben ein beschleunigtes Einbringen von genetischen Modifikationen. Dies wird den derzeitigen „case-by-case“ Ansatz der Risikobewertung vor eine große Herausforderung stellen.

Genetische Modifikationen sollten zukünftig in geeignete Gruppen zusammengefasst („gepoolt“) werden. Anschließend sollte die Risikobewertung anhand dieser Gruppen vorgenommen werden. Ein solches Vorgehen würde den Bedarf einer individuellen Risikobewertung im Falle von hoch-parallelen und multiplexen Genmodifikationen verringern. Diese „Pooling Protocols“ müssten allerdings miteinbeziehen, dass die Kombination von Genmodifikationen auch zu neu aufkommenden Risiken führen kann.

Citizen Science:

Die existierenden Methoden der Risikobewertung sollten auch außerhalb der traditionellen Institutionen zur Anwendung kommen.

7. Wie, wann und zu welchem Grad können genetische Sicherheitsmaßnahmen in Produkte der Synthetischen Biologie eingebaut werden?

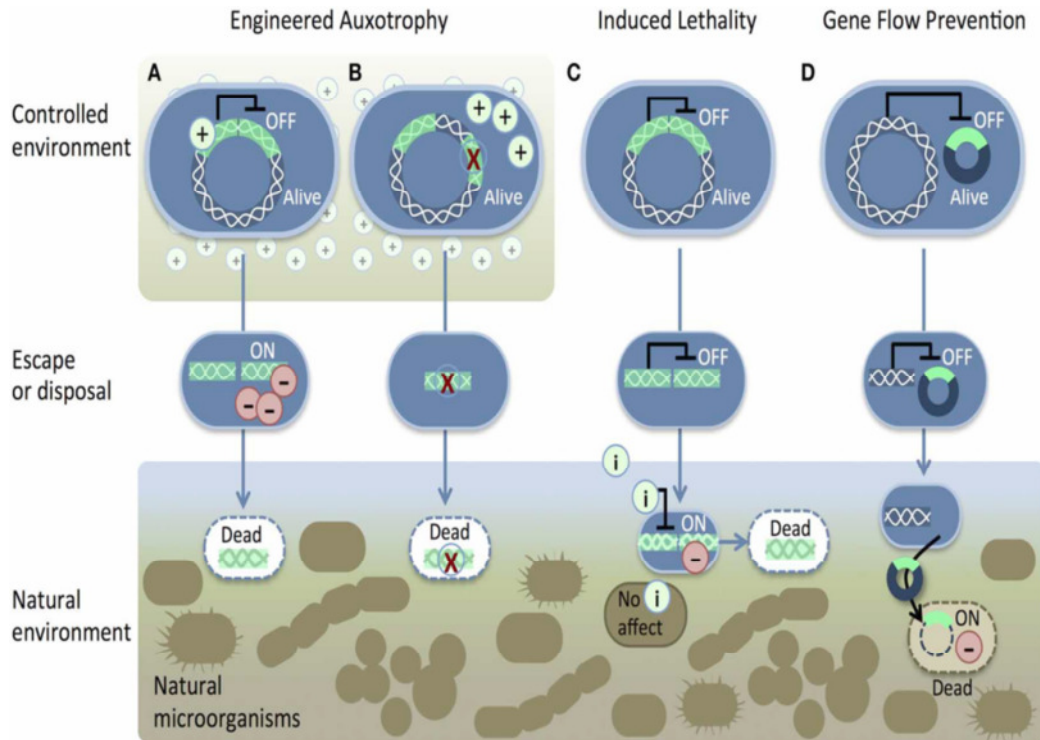


Abbildung 1. Überblick über die drei unterschiedlichen Typen von genetischen „safety locks“ (A) und (B) Auxotrophie, (C) induzierbare Letalität und (D) gene flow prevention (Quelle: Moe-Behrens et al. (2013))

Auxotrophe Stämme wurden so konzipiert, dass sie auf die Zufuhr einer nicht-natürlichen Chemikalie angewiesen sind. Wird diese Chemikalie nicht mehr zugeführt (z. B. bei einer akzidentiellen Freisetzung in die Umwelt) führt dies zum Tod des Organismus.

Induzierbare Letalität beruht auf einem genetischen System, in dem ein Genprodukt ein zweites Genprodukt reprimiert, welches für die Zelle toxisch wäre. Entkommt der Organismus in die Umwelt, würde eine spezifische biochemische Verbindung das erste Genprodukt inhibieren und somit dem zweiten Genprodukt das Töten des Organismus ermöglichen.

Bei „gene flow prevention“ handelt es sich um ein weiteres genetisches System in dem ein toxisches Peptid auf einem Plasmid kodiert wird, welches durch ein anderes Genprodukt auf dem Genom inhibiert wird. So lange das Genom und das Plasmid in derselben Zelle sind, ist das toxische System durch ein Toxin-Antitoxin System neutralisiert. Wird das Plasmid auf eine andere Zelle übertragen, wäre diese Zelle nicht mehr in der Lage die Produktion des Toxins zu inhibieren und würden sterben.

Die verfügbaren genetischen Sicherheitsmaßnahmen wie z. B. Auxotrophie und „kill switches“ sind aus Sicht der wissenschaftlichen Komitees für die SynBio noch nicht ausreichend entwickelt. Zum Beispiel besteht im Falle einer Freisetzung von SynBio-Bakterien die hohe Wahrscheinlichkeit, dass diese den genetischen Sicherheitsmaßnahmen durch Mutation und positiven Selektionsdruck entgehen. Nach den wissenschaftlichen Komitees ist es allerdings möglich, dass die SynBio zu einer Verbesserung des „Biocontainments“ führt. Beispiele hierfür sind:

- Die SynBio, und dabei vor allem die Xenobiologie, ermöglicht die Konstruktion neuer Bakterienstämme mit eingebauten Sicherheitsmaßnahmen
- Genetisch programmierte Organismen die einen veränderten genetischen Code besitzen
- Organismen die auf allen Ebenen verändert wurden (DNA, RNA und Proteine) können sich signifikant von natürlichen Organismen unterscheiden. Dies würde den horizontalen Gentransfer und sexuelle Reproduktion mit natürlichen Organismen stark erschweren.

Obwohl die Sicherheitsmaßnahmen der SynBio wie z. B. die genetische Firewall (Acevedo-Rocha and Budisa, 2011) aus Sicht der wissenschaftlichen Komitees vielversprechend klingen, muss bedacht werden, dass keine einzelne Technologie ausreichen wird um alle Sicherheitsrisiken zu beseitigen.

Beiträge zur Entwicklung von Sicherheitsmaßnahmen von DIY-Biologen werden von den wissenschaftlichen Komitees nicht erwartet. Die Entwicklung solcher Maßnahmen übersteigt derzeit noch die Fähigkeiten dieser Gemeinschaft. In Zukunft könnte sich dies aber ändern.

8. Wie könnte eine generelle Strategie zum Design von systemimmanenten Sicherheitsmaßnahmen in Anwendungen der SynBio aussehen?

Die Methoden der SynBio ermöglichen nach den wissenschaftlichen Komitees ein äußerst gezieltes Einfügen genetischer Modifikationen und somit auch eine gesteigerte Vorhersagbarkeit der resultierenden Eigenschaften. Dies wirft die Frage auf, ob alle unbeabsichtigten Konsequenzen der SynBio durch ein durchdachtes Design und das Einbinden von Sicherheitsmaßnahmen verhindert werden könnten. Allerdings ist aus Sicht der wissenschaftlichen Komitees noch ein weiter Weg zu gehen, bis alle biologischen Prozesse in einem gentechnisch hergestellten System kontrolliert werden können.

Die gängigen Ansätze des „Biocontainment“ basieren unter anderem auf physikalischen Begrenzungen (z. B. in einem Bioreaktor) und genetischen Sicherheitsmaßnahmen. Die derzeit verfügbaren genetischen Sicherheitsmaßnahmen wie z. B. Auxotrophie und „kill switches“ sind für eine Freisetzung noch nicht verlässlich genug. Es gibt ein relativ hohes Vorkommen an gentechnisch veränderten Bakterien, die den verschiedenen genetischen Sicherheitsmaßnahmen durch Mutation und positiven Selektionsdruck entgehen.

Die wissenschaftlichen Komitees stimmen überein, dass der geforderte Entwurf für eine generelle Strategie von systemimmanenten Sicherheitsmaßnahmen zunächst die aktive Unterstützung von Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet benötigt. Diese Förderung fehlte bislang, wird aber nützlich sein, um die SynBio in den nächsten Jahren auf dem Gebiet der verantwortungsbewussten Innovationen zu halten.

2.3. Opinion on Synthetic Biology III – Risiken für die Umwelt und Biodiversität; Forschungsprioritäten auf dem Gebiet der synthetischen Biologie

9. Die Komitees geben einen Überblick über spezifische Risiken der SynBio für die Umwelt und die Biodiversität

Aichi Biodiversity Targets für 2011-2020

Die so genannten **Aichi-Ziele** für den weltweiten Artenschutz wurden im Jahr 2010 bei der Verabschiedung des Nagoya-Protokolls zur Umsetzung der Ziele der UN-Konvention zur Biodiversität formuliert. Es handelt sich um fünf strategische Zielen und 20 Kernziele die erreicht werden sollen. So soll bis 2020 zum Beispiel:

- der Verlust an natürlichen Lebensräumen halbiert,
- die Überfischung der Weltmeere gestoppt,
- 17 Prozent der Landfläche und 10 Prozent der Meere unter Schutz gestellt werden

Es wurden sowohl positive, als auch negative Einflüsse der SynBio auf die Ziele der „Convention of Biodiversity“ analysiert. Zudem wurden die Auswirkungen der SynBio auf das Erreichen der Aichi-Ziele untersucht.

Die folgende Darstellung der wissenschaftlichen Komitees konzentriert sich auf potentiell negative Auswirkungen der SynBio auf die Biodiversität und Arterhaltung:

- Die gesteigerte Nachfrage an spezifischen Rohstoffen für die SynBio könnte negative Auswirkungen auf die Biodiversität und die Arterhaltung haben. Durch die erhöhte Nachfrage an Biomasse aus der Landwirtschaft ist eine verringerte Fruchtbarkeit der Böden möglich. Auch wenn die Rohstoffe direkt aus der Umwelt bezogen werden, könnte dies Auswirkungen auf die Biodiversität und die Arterhaltung haben.
- Verschiedene Anwendungen der SynBio könnten eine akzidentielle Freisetzung von SynBio-Organismen nach sich ziehen und somit einen negativen Einfluss auf die Biodiversität und die Arterhaltung haben.
- Die Möglichkeit durch Genomsequenzierung verbesserte Pflanzen-Varianten zu designen und zu produzieren, könnte den Fokus reduzieren alte Arten zu erhalten und wilde Verwandte zu schützen. Eine künstliche Vielfalt könnte dazu führen, dass der Stellenwert der natürlichen Biodiversität in der Wahrnehmung herabgesetzt wird. Auch die „de-extinction“ Forschung könnte einen destabilisierenden Effekt auf die Arterhaltung haben und in einem möglichen Artenverlust resultieren.
- Die durch SynBio hergestellten Alternativen zu chemischen Produkten müssen nicht unbedingt nachhaltiger sein als die traditionellen Produkte.

Spezifische Risiken für die Umwelt:

Die wissenschaftlichen Komitees führen zu den von ihnen definierten Forschungsbereichen sowie dem Trend in der SynBio dazu aus:

„Genetic part libraries“:

Die Interaktion von Komponenten in komplexen gentechnischen Systemen könnte zu neuen Eigenschaften führen. Diese stellen eine neue Herausforderung für die Risikobewertung dar. Zudem wird das Heranziehen von Vergleichsorganismen zur Risikobewertung erschwert.

Minimalzellen und Designer Chassis:

- Die vier primären Bedenken bezüglich der Biosicherheit sind:
 - Das Überleben von synthetisch hergestellten Organismen in der Umwelt
 - Gentransfer
 - Interaktion zwischen synthetischen und natürlichen Organismen
 - Die Adaption von synthetischen Organismen in neue ökologische Nischen
- Es besteht das Risiko von endosymbiontischen Beziehungen mit anderen Organismen und evtl. das Etablieren von neuen Organellen.
- Ein weiteres Risiko ist die Entstehung eines „large virus“ aus einer Minimalzelle.

Protozellen:

- Zukünftig besteht die Möglichkeit einer autonom lebenden, artifiziellen Zelle die sowohl im Labor, als auch in der Umwelt überleben kann.
- Obwohl Protozellen derzeit nicht als „lebend“ definiert sind, können sie eng mit lebenden Zellen interagieren und die allgemeine Systemfunktionalität erhöhen. So können neue biologische Funktionen erhalten werden, ohne die DNA des Zielorganismus verändern zu müssen.
- Die genetische Information in der Protozelle könnte mutieren oder durch horizontalen Gentransfer weitergegeben werden. So könnte eine Population von Protozellen mit unterschiedlichen genetischen Informationen durch Selektionsdruck entstehen.

Xenobiologie:

- Nicht-natürliche und außergewöhnliche biochemische Systeme könnten unbekannte Risiken für die humane Gesundheit und die Umwelt bergen.
- Die Gefährdungsreduktion durch die genetische Firewall bedarf einer genauen Charakterisierung.

„genetic firewall“: Es handelt sich um eine Sicherheitsmaßnahme die SynBio Organismen auf ein Leben im Labor bzw. im Bioreaktor limitiert. Organismen die mit einer „genetic firewall“ ausgestattet wurden, sind nicht in der Lage in der Umwelt zu überleben oder mit natürlichen Lebewesen zu kommunizieren („semantic containment“).

DNA Synthese und Genomeditierung:

Die erhöhte Geschwindigkeit mit der genetische Modifizierungen durch die neuen Methoden der Genom-Editierung möglich sind, stellt eine große Herausforderung für die Risikobewertung dar.

Citizen Science:

Da die DIY-Biologie immer beliebter wird und eine steigende Anzahl an Mitgliedern verzeichnen kann, steigt auch das Risiko von akzidentiellen Schäden.

Prävention von Risiken

Die folgenden Maßnahmen könnten aus Sicht der wissenschaftlichen Komitees zur Prävention von Risiken durch SynBio-Organismen beitragen:

- Durch veränderte Stoffwechselwege können weniger kompetitive Organismen designt werden.
- Durch den Einbau von Stoffwechselwegen, die eine Abhängigkeit von extern zugeführten Biochemikalien nach sich ziehen (Auxotrophie).
- Durch das Design von evolutionär robusten biologischen Kreisen (niedrige Mutationsrate).
- Durch Nutzung von biologischen Systemen, die auf alternativen biochemischen Strukturen basieren um den Genfluss zu bzw. von Wildspezies zu vermeiden.
- Durch das Design von Protozellen, denen Schlüsselfunktionen lebender Einheiten wie zum Beispiel Wachstum und Replikation fehlen.

Die derzeit verfügbaren Sicherheitsmaßnahmen in der Gentechnik wie „genetic firewalls“ (z. B. Auxotrophie und „kill switches“) reichen für die Synthetische Biologie noch nicht aus. Da keine einzelne Sicherheitsmaßnahme für sich in der Lage ist alle Biosicherheitsrisiken verlässlich zu bewältigen, werden aus Sicht der wissenschaftlichen Komitees neue Ansätze sowie Kombinationen aus existierenden und neuen Strategien nötig sein.

10. Was sind die großen Wissenslücken, die es bezüglich einer verlässlichen Risikobewertung auf dem Gebiet der SynBio zu füllen gilt?

Die wissenschaftlichen Komitees führen zu den von ihnen definierten Forschungsbereichen sowie dem Trend in der SynBio dazu aus:

„Genetic part libraries“:

- Werkzeuge zur Vorhersage von neu entstehenden Eigenschaften in komplexen biologischen Systemen sind evtl. nicht genau genug oder für die Risikobewertung nicht zugänglich.
- Die Methoden der Datenerhebung und die Informationen die zur Risikobewertung genutzt werden unterscheiden sich in den EU Mitgliedsstaaten und auch international. Zudem sind die Informationen meist in der jeweiligen Landessprache verfasst. Diese Probleme können die Qualität der Analysen, der Datenevaluierung, sowie die Wirksamkeit der Risikobewertung schmälern.

Minimalzellen und Designer Chassis:

Durch das Entwickeln von „biologischer Robustheit“ könnte das Ziel erreicht werden die Evolution zu umgehen. Mutationen und positiver Selektionsdruck sollen vermindert werden und somit auch das Risiko von Minimalzellen auf die Umwelt.

Protozellen:

- Es gibt keine Informationen über das Verhalten, die Auswirkung und die evolutionären Konsequenzen, die aus einer Interaktion von lebenden Organismen und chemischen „nicht-lebenden“ Systemen entstehen.
- Zukünftige autonom replizierende, chemische Systeme könnten unbekannte schädliche Eigenschaften besitzen; darunter Allergenität, Pathogenität und biologische Stabilität.
- In der Natur gibt es „natürliche Protozellen“ über die bisher sehr wenig bekannt ist und die ein Vergleichsobjekt für Protozellen darstellen könnten. Es handelt sich hierbei um Lipidvesikel die von Bakterien synthetisiert werden und mit Peptiden, DNA und RNA beladen werden.

Xenobiologie:

- Die Effekte von nicht-natürlichen biochemischen Molekülen und Systemen auf lebende Zellen sind oftmals nicht bekannt.
- Xenobiologische Verbindungen besitzen ein unbekanntes Potential an Toxizität und Allergenität.
- Es gibt nicht genug Daten zur Risikobewertung bezüglich der evolutionären Fitness, der ökologischen Konkurrenzfähigkeit, dem Ausmaß an horizontalen Gentransfer und der Empfänglichkeit für Viren oder Krankheiten.

DNA Synthese und Genom-Editierung:

Die erhöhte Geschwindigkeit mit der das Einfügen von genetischen Modifikationen nun möglich ist, könnte eine Herausforderung für die Risikobewertung darstellen. Eventuell sind die administrativen Prozesse nicht mehr in der Lage die große Anzahl an veränderten Organismen zu erfassen.

Citizen Science:

Es ist nicht klar, ob sich die „Citizen Science“ verlässlich an die etablierten Maßnahmen der Biosicherheit hält.

11. In welchen Bereichen besteht noch Forschungsbedarf bezüglich einer verlässlichen Risikobewertung auf dem Gebiet der SynBio?

Die wissenschaftlichen Komitees empfehlen Risikobewertung-bezogene Forschung:

„Genetic part (libraries)“:

- Interaktionen zwischen modifizierten und nativen genetischen Komponenten sollten weiter analysiert werden.
- Es sollten Computerprogramme zur Vorhersage von neu entstehenden Eigenschaften in komplexen genetischen Systemen entwickelt werden.
- In den EU Staaten sollte eine standardisierte Methode zur Datenübermittlung von gentechnischen Modifikationen für die Risikobewertung eingeführt werden. Diese sollte transparent und für alle Überwachungsinstitutionen zugänglich sein. Idealerweise sollten die Informationen digital zugänglich sein, um die Anwendung von Computerprogrammen und systembiologischen Modellen zu ermöglichen.
- Es sollten kurze Richtlinien für die Risikobewertung erstellt werden, die eine schnelle Einschätzung von potentiellen neu entstandenen Eigenschaften ermöglichen.
- Der Einsatz von GVO mit bereits bewertetem Risiko als Vergleichsorganismus sollte gefördert werden.

Minimalzellen und Designer Chassis:

- Zur verlässlichen Vorhersage von aufkommenden Sicherheitsrisiken auf der Systemebene werden zusätzliche Methoden benötigt. Hierbei sollte auch ein Augenmerk auf die Limitierung der Überlebensfähigkeit von Chassis, sowie auf den genetischen Austausch nach einer Freisetzung gelegt werden.
- Es sollten Chassis entwickelt werden, die eine genetische Robustheit aufweisen und somit eine reduzierte Evolutionsrate besitzen.

Protozellen:

- Die Auswirkungen und die ökologischen, sowie evolutionären Konsequenzen einer Interaktion zwischen lebenden Organismen und nicht-lebenden Protozellen sollte weiter untersucht werden. Außerdem fehlen Informationen bezüglich des Wirtsspektrum und der Spezifität zwischen Protozellen und natürlichen Zellen.
- Sollten Protozellen zukünftig lebensähnliche Einheiten bilden, müsste deren Gefahrenpotential bezüglich Allergenität, Pathogenität, biologischer Sicherheit usw. abgeschätzt werden. Hierfür sind eventuell weitere Methoden nötig. Auch zusätzliche regulatorische Maßnahmen sollten überdacht werden.
- Es besteht Forschungsbedarf bezüglich der ökologischen und evolutionären Rolle von natürlichen Vesikeln, die mit Peptiden, RNA und DNA beladen wurden.

Xenobiologie:

- Auch wenn die chemischen Klassen von Xeno-Komponenten (z.B. Xenonukleinsäuren (XNA) wie HNA (hexose nucleic acid) oder GNA (glycol nucleic acid)) einzeln charakterisiert und getestet wurden, bedarf es einer Risikobewertung für neu entstehende Eigenschaften, die aus einer Kombination der einzelnen Komponenten entstehen könnten.
- Es sollten Methoden entwickelt werden, um eine quantitative und qualitative Charakterisierung xenobiologischer Organismen bezüglich der evolutionären Fitness, der ökologischen Kompetitivität, dem Ausmaß des horizontalen Gentransfers und der Empfänglichkeit für Viren oder Krankheiten zu ermöglichen.
- Es bedarf der Entwicklung eines klaren und verlässlichen Maßes um die „escape frequency“ aus verschiedenen semantischen Begrenzungsräumen zu ermitteln. Existierende Maße zur Bestimmung der „escape frequency“, basierend auf der jeweiligen Zellzahl, Fermentergröße, Laborbedingungen und potentiellen (unbeabsichtigten) Zielumgebungen (Erde, Wasser, Blut), sollten auf Raten über 10^{-11} verbessert werden.

„Semantic containment“: Durch SynBio hergestellte Organismen sind nicht mehr in der Lage mit ihrer Umwelt zu kommunizieren. Erreicht wird dies z.B. über eine Veränderung des genetischen Codes oder den Gebrauch von XNA.

DNA Synthese und Genom-Editierung:

➔ Siehe genetic part libraries, Minimalzellen und Designer Chassis

Citizen science:

Das Bewusstsein und die Aufmerksamkeit der DIY-Biologen bezüglich nationaler Biosicherheitsregeln und ethischer Grundsätze sollten aus Sicht der wissenschaftlichen Komitees weiter geschärft werden. Hierbei sind Kollaborationen mit anerkannten Institutionen wichtig. Existierende Plattformen wie „ask a biosafety officer“ sollten unterstützt werden und zusätzlich neue Plattformen aufgebaut werden.

Zusätzliche Forschungsempfehlungen der wissenschaftlichen Komitees:

- Die Auswirkungen einer akzidentiellen oder beabsichtigten Freisetzung von SynBio-Organismen auf die Umwelt sollte unter Berücksichtigung der folgenden Schwerpunkte erfolgen:
 - Auswirkungen auf die Lebensräume, Nahrungsketten und die Artenvielfalt
 - Physiologische Unterschiede von natürlichen und synthetischen Organismen
 - Vertikaler und horizontaler Gentransfer
 - Überleben, Persistenz und ökologische Fitness sowie die evolutionäre Stabilität
- Die „de-extinction“ Forschung zur Wiederbelebung ausgestorbener Organismen, sowie die zugehörige Diskussion sollten weiter gefördert werden.
- Die wissenschaftlichen Komitees empfehlen eine klare Strategie für die Analyse, die Entwicklung und die Charakterisierung von neuen Containment-Strategien. Diese können physisch, biologisch oder semantisch sein.
- Gene-Drive-Systeme (mit dem Ziel die genetische Information einer Population zu verändern und nicht die eines individuellen Organismus) werden in dieser „Opinion“ nicht diskutiert, da sie nicht unter die Definition der SynBio fallen. Allerdings wird geraten auch für dieses Thema eine ähnlich tiefe Analyse durchzuführen.

3. Gegenüberstellung der sicherheitsrelevanten - Eingliederung der SynBio-Forschungsfelder - von EU und ZKBS -



Abbildung 2: Einteilung der Synthetischen Biologie (A) Die EU Kommission definiert in ihren Stellungnahmen fünf Forschungsbereiche und einen Trend in der SynBio (B) Die ZKBS unterteilt die SynBio in ihrer aktuellen Stellungnahme aus dem Jahr 2012 in fünf Bereiche

Im Vergleich zur ZKBS, welche die SynBio in ihrer aktuellen Stellungnahme aus dem Jahr 2012 in fünf Bereiche unterteilt, definiert die EU fünf Forschungsbereiche und einen Trend in der SynBio (Abbildung 2). Beide Institutionen sehen die Xenobiologie als einen eigenständigen Bereich innerhalb der Synthetischen Biologie. In der Xenobiologie finden sich Ansätze wieder, die nicht-natürliche und ungewöhnliche biochemische Substanzen zum Einbau in Organismen nutzen. So werden zum Beispiel nicht-kanonische Aminosäuren in Proteine eingebracht, um deren Eigenschaften gezielt beeinflussen zu können. Auch das Design von Genomen bzw. die DNA-Synthese definieren sowohl die EU Kommission als auch die ZKBS als eigenes Gebiet.

Während die EU Kommission Minimalzellen und Protozellen als jeweils eigene Forschungsfelder betrachtet, wurden diese zwei Gebiete in der Stellungnahme der ZKBS in eine „Schublade“ gepackt. Bei den Minimalzellen und Designer Chassis handelt es sich um

Gegenüberstellung der sicherheitsrelevanten Eingliederung der SynBio-Forschungsfelder von EU und ZKBS

einen „top-down“ Ansatz, der Organismen auf ein essentielles Minimum ihrer Gene reduzieren möchte, um so Kapazitäten für gentechnische Anwendungen zu schaffen. Bei der Herstellung von Protozellen handelt es sich um einen „Bottom-up“ Ansatz, der das ambitionierte Ziel verfolgt eine völlig neue, artifizielle Zelle zu erschaffen.

Die von der ZKBS definierten Forschungsfelder „Design von maßgeschneiderten Stoffwechselwegen“ und „genetischen Schaltkreisen“ werden in der EU-Stellungnahme unter der Rubrik „genetic part (libraries)“ zusammengefasst.

Die „Citizen Science“ wird in der Stellungnahme der ZKBS nicht als eigenes Gebiet definiert.

4. Referenzen -

Acevedo-Rocha, C.G., Budisa, N., 2011. On the road towards chemically modified organisms endowed with a genetic firewall. *Angew Chem Int Ed Engl* 50, 6960-6962.

Annaluru, N., Muller, H., Mitchell, L.A., Ramalingam, S., Stracquadanio, G., Richardson, S.M., Dymond, J.S., Kuang, Z., Scheifele, L.Z., Cooper, E.M., Cai, Y., Zeller, K., Agmon, N., Han, J.S., Hadjithomas, M., Tullman, J., Caravelli, K., Cirelli, K., Guo, Z., London, V., Yeluru, A., Murugan, S., Kandavelou, K., Agier, N., Fischer, G., Yang, K., Martin, J.A., Bilgel, M., Bohutski, P., Boulier, K.M., Capaldo, B.J., Chang, J., Charoen, K., Choi, W.J., Deng, P., DiCarlo, J.E., Doong, J., Dunn, J., Feinberg, J.I., Fernandez, C., Floria, C.E., Gladowski, D., Hadidi, P., Ishizuka, I., Jabbari, J., Lau, C.Y., Lee, P.A., Li, S., Lin, D., Linder, M.E., Ling, J., Liu, J., London, M., Ma, H., Mao, J., McDade, J.E., McMillan, A., Moore, A.M., Oh, W.C., Ouyang, Y., Patel, R., Paul, M., Paulsen, L.C., Qiu, J., Rhee, A., Rubashkin, M.G., Soh, I.Y., Sotuyo, N.E., Srinivas, V., Suarez, A., Wong, A., Wong, R., Xie, W.R., Xu, Y., Yu, A.T., Koszul, R., Bader, J.S., Boeke, J.D., Chandrasegaran, S., 2014. Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome. *Science* 344, 55-58.

Bedau, M.A., Parke, E.C., Tangen, U., Hantsche-Tangen, B., 2009. Social and ethical checkpoints for bottom-up synthetic biology, or protocells. *Systems and synthetic biology* 3, 65-75.

Cello, J., Paul, A.V., Wimmer, E., 2002. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 297, 1016-1018.

Gibson, D.G., Glass, J.I., Lartigue, C., Noskov, V.N., Chuang, R.Y., Algire, M.A., Benders, G.A., Montague, M.G., Ma, L., Moodie, M.M., Merryman, C., Vashee, S., Krishnakumar, R., Assad-Garcia, N., Andrews-Pfannkoch, C., Denisova, E.A., Young, L., Qi, Z.Q., Segall-Shapiro, T.H., Calvey, C.H., Parmar, P.P., Hutchison, C.A., 3rd, Smith, H.O., Venter, J.C., 2010. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 329, 52-56.

Moe-Behrens, G.H., Davis, R., Haynes, K.A., 2013. Preparing synthetic biology for the world. *Frontiers in microbiology* 4, 5.