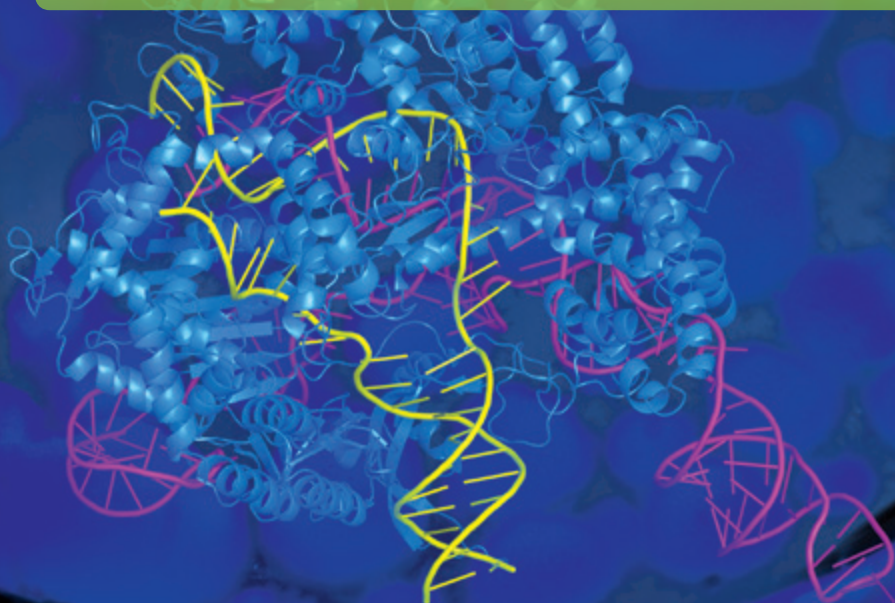


POSITIONSPAPIER

Innovationsmotor Synthetische Biologie

**Vorgelegt von der DECHEMA-Fachgruppe
Systembiologie und Synthetische Biologie**



IMPRESSUM

Autoren

Prof. Dr. Anke Becker (Philipps-Universität Marburg)
 Prof. Dr. Andriy Luzhetskyy (Universität des Saarlands)
 Prof. Dr. Ralf Takors (Universität Stuttgart)
 Prof. Dr. Wilfried Weber (Universität Freiburg)
 Prof. Dr. Wolfgang Wiechert (FZ Juelich)

Herausgeber

DECHEMA e.V.
 Theodor-Heuss-Allee 25
 60486 Frankfurt am Main

Verantwortlich im Sinne des Presserechts

DECHEMA e.V.
 Dr. Kathrin Rübberdt
 Theodor-Heuss-Allee 25
 60486 Frankfurt am Main

Erschienen im Oktober 2016

Titelbild:

Kristallstruktur des Komplexes von Cas9 (hellblau) aus *Streptococcus pyogenes*, sgRNA (magenta) und doppelsträngiger DNA (gelb) aus dem Lambdapapillomavirus-1. Die sgRNA (single guide RNA) ist so konstruiert worden, dass sie spezifisch eine Sequenz der viralen DNA „erkennt“ und dort den Cas9/sgRNA-Komplex an die DNA bindet.

Quelle: Jiang, F. et al. (2016) Science 351: 867-871, DOI 10.1126/science.aad8282, PDB: 5F9R

Innovationsmotor Synthetische Biologie

Kernanliegen dieses Positionspapiers ist die Gestaltung der deutschen Förderlandschaft im Bereich der Synthetischen Biologie. Das Hauptaugenmerk liegt auf der Beziehung zwischen akademischer Forschung und industrieller Entwicklung. Die grundlegende These ist, dass die Entwicklung der Synthetischen Biologie in Deutschland durch eine einseitige, überwiegend anwendungsorientierte Einschätzung ihrer Rolle gehemmt wird. Die früheren und zukünftigen Erfolge der Synthetischen Biologie beruhen hingegen auf einer breit angelegten Grundlagenforschung mit einer dennoch klaren Perspektive auf mögliche zukünftige Anwendungen. Erst durch die Erforschung von Bausteinen, Modulen, molekularen Werkzeugen und Methoden wurden jene Ressourcen generiert, die – im Sinne einer „enabling technology“ – im nächsten Schritt der Translation eine große Hebelwirkung für die praktische Anwendung hatten. Die Werkzeuge der Synthetischen Biologie dienen dabei, komplementär zur Systembiologie¹, sowohl der erkenntnisorientierten Forschung als auch der Übersetzung dieser Erkenntnisse in neue Verfahren und Produkte.

Der akademischen Forschung kommt die Aufgabe zu, die erforderlichen bausteinartigen Grundlagen für spätere Anwendungsentwicklungen zu legen. Auf diese Weise wird – vergleichbar mit den Ingenieurdisziplinen – die Entwicklung komplexer Systeme und Problemlösungen überhaupt erst möglich. Werkzeuge der Synthetischen Biologie katalysieren also die Umsetzung von Grundlagen in die Anwendung, sollten aber nicht mit konkreten Produkten verwechselt werden. Das Potential der Synthetischen Biologie kann somit erst realisiert werden, wenn die nationale Forschungsförderung Instrumente etabliert, die der akademischen Forschung auch weiterhin die erforderlichen Freiheiten bei der Erprobung und Erforschung neuer Entdeckungen mit Anwendungspotential ermöglichen, ohne direkt unter dem Zwang zur Entwicklung ausgereifter technischer Anwendungen oder Produkte zu stehen. Letzteres ist primär die Aufgabe der bei der Umsetzung moderner Methoden nach wie vor sehr leistungsfähigen deutschen Industrie.

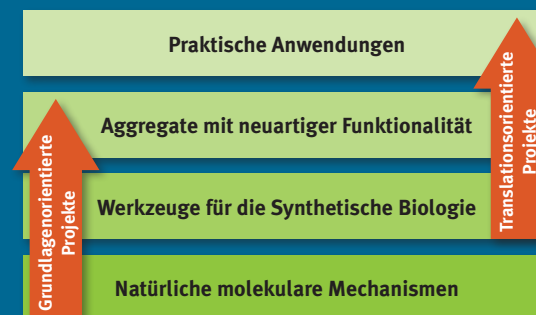


Abbildung 1: Die Synthetische Biologie überspannt mehrere Komplexitätsebenen, die mit einem einzigen Typus von Forschungsprojekt nicht sinnvoll überbrückt werden können. Durch den wachsenden Druck, in den gängigen Förderformaten alle Ebenen auf einmal zu bewältigen, droht die Entwicklung der Synthetischen Biologie gehemmt zu werden.

¹ Ralf Takors, Victor de Lorenzo: Editorial overview: Microbial systems biology: systems biology prepares the ground for successful synthetic biology. Curr. Opinion. Microbiology, doi 10.1016/j.mib.2016.08.003 (2016)

Innovation durch Synthetische Biologie

Deutschland ist als moderne Industrienation fundamental auf Innovationen angewiesen. Nur durch die kontinuierliche Entwicklung neuer Produkte und Prozesse kann der Standort seine im internationalen Vergleich hervorragende Ausgangsposition festigen und weiter ausbauen. Darüber hinaus muss Deutschland aber auch bei den Themen Rohstoffwandel, Energiewende, Ernährung und medizinische Herausforderungen der Zukunft mit rapiden und oft dramatischen Entwicklungen Schritt halten. Eine spezifische Stärke deutscher Unternehmen ist seit je her eine hochentwickelte Ingenieurskunst, die es ermöglicht, komplexe Systemlösungen mit hoher Qualität zu entwickeln und weltweit zu vermarkten. Um dies auch weiterhin tun zu können, müssen wissenschaftliche Grundlagen, neue Werkzeuge und Methoden bereitgestellt werden. Die Umsetzung im technischen Maßstab beherrscht die Industrie dagegen schon immer weit besser als die Akademia.

Die Synthetische Biologie hat in den vergangenen Jahren wie kaum eine andere Disziplin zuvor die Denk- und Arbeitsweise in den Lebens-

wissenschaften revolutioniert. Ungeachtet der anhaltenden Diskussion um eine präzise Definition dieses neuen Forschungsbereichs sind die Arbeiten auf diesem Gebiet gekennzeichnet durch eine ingenieurmäßige Herangehensweise an biologische Systeme, um Moleküle und Zellen mit neuartigen, praktisch nutzbaren Funktionen zu erzeugen. Allein durch ihre veränderte Sichtweise auf biologische Systeme als Gegenstand ingenieurmäßiger Entwurfsmethoden haben synthetisch arbeitende Biologen bereits heute eine Fülle von neuen Methoden und Werkzeugen generiert, deren praktischer Nutzen sich auf breitem Feld abzeichnet:²

- » Bereits 2011 befanden sich 20 neuartige Medikamente in der Pipeline, deren Entwicklung Methoden der Synthetischen Biologie umfasst.³
- » Insbesondere in den USA zeichnet sich bei Investitionen in die Synthetische Biologie eine klare Trendwende ab, da namhafte Investoren aus dem Silicon Valley massiv in dieses Thema eingestiegen sind.⁴

- » Im Bereich der Gensynthese als einem wichtigen Fundament der Synthetischen Biologie hat sich inzwischen eine eigene Industrie entwickelt, die Unternehmen aus Deutschland maßgeblich mitgestalten.⁵
- » Man kann davon ausgehen, dass auch die deutsche Industrie längst in großem Umfang Methoden der Synthetischen Biologie einsetzt, diesen Begriff allerdings mit Rücksicht auf entsprechende Debatten in der Öffentlichkeit nicht oder nur zurückhaltend verwendet.
- » Methoden der Synthetischen Biologie, wie z.B. der Einsatz molekularer Biosensoren oder ressourcenoptimierter Fertigungsverfahren, beschleunigen oft klassische Entwicklungs- und Produktionsprozesse, ohne dass das finale Produkt selbst „synthetisch“ ist.

² Wolfgang Wiechert, Wilfried Weber: DECHEMA-Fachgruppe „Systembiologie und Synthetische Biologie“, BIOSpektrum 6, 680 (2013)

³ BCC Research: Synthetic Biology: Emerging Global Markets, November 2011 (zitiert nach: UK Technology Strategy Board (ed.); UK Synthetic Biology Roadmap Coordination Group: A Synthetic Biology Roadmap for the UK, 2012)

⁴ Erika C. Hayden: Tech investors bet on synthetic biology, Nature, 527, 19 (2015)

⁵ Mike May: Engineering a new business, Nat. Biotechnol., 27, 1112 (2009)

Synthetische Biologie im internationalen und nationalen Kontext

Im internationalen Kontext hat sich die Forschungsdisziplin Synthetische Biologie zu einem relevanten Thema für die gesamten Lebenswissenschaften entwickelt. Abgesehen von einer Reihe spezifischer Fachtagungen werden viele biotechnologische Konferenzen derzeit von diesem Thema beherrscht. Im internationalen und auch europäischen Raum haben sich diverse starke Konsortien gebildet, die spezielle Fragestellungen behandeln. Mehrere internationale Zeitschriften bei angesehenen Verlagen und unter Beteiligung namhafter Wissenschaftler wurden gegründet.

In Deutschland wurde das Thema Synthetische Biologie leider über mehrere Jahre nur sehr zurückhaltend behandelt und gefördert. Auch wenn die Gründe dafür im spezifischen nationalen Kontext klar sind, wird heute deutlich, dass Deutschland es sich nicht mehr leisten kann, dieses Thema stiefmütterlich zu behandeln. Insbesondere in den USA, Großbritannien und China steht die Synthetische Biologie inzwischen auf der politischen Agenda. Im europäischen Rahmen werden Projekte zur Synthetischen Biologie bereits seit einigen Jahren gefördert, auch unter Beteiligung und sogar Federführung des BMBF (wie im Falle der ERASynBio Ausschreibungen).

Hierzulande ist der Begriff Synthetische Biologie inzwischen salonfähig geworden durch die Gründung mehrerer neuer Lehrstühle an Universitäten, Forschungszentren wie SYNMIKRO in Marburg, BIOSS in Freiburg oder CEPLAS in Düsseldorf sowie Forschungsverbünde wie der Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie oder dem Max-Planck-Forschungsverbund Max-SynBio. Ein wichtiges Element dieser Verbünde ist die Begleitung der technischen Fortschritte der Synthetischen Biologie durch eine Analyse der sicherheitsrelevanten, rechtlichen und sozialen Aspekte. Darauf ist auch die durchaus fachlich geprägte öffentliche Diskussion mit einer klaren Abwägung der Chancen und Risiken zurückzuführen.

Besonders bemerkenswert ist, dass die Synthetische Biologie in der nachwachsenden Studentengeneration auf große Resonanz stößt. Dies spiegelt sich deutlich in der international weit überproportionalen, erfolgreichen Teilnahme deutscher Teams am internationalen iGEM-Studentenwettbewerb in Synthetischer Biologie am MIT in Boston wieder. Unter den derzeit mehr als 250 internationalen Mannschaften schneiden die deutschen Teams regelmäßig weit überdurchschnittlich ab und haben bereits zweimal den Hauptpreis errungen.

In Verbindung mit dem nach wie vor hohen Standard der deutschen Ingenieurausbildung ist dies ein idealer Nährboden, um auch in Forschung und Entwicklung international eine Spitzenposition im Bereich der Synthetischen Biologie zu erringen. Ein erst kürzlich veröffentlichtes amerikanisches Positionspapier zur „Industrialisierung der Biologie“⁶ weist klar den Weg, wie die Synthetische Biologie in Zukunft industrielle Entwicklungen beeinflussen und gar treiben wird. Die starke chemisch-biotechnologische Industrie in Deutschland kann hiermit ihre Position weiter ausbauen.

Eine gute Voraussetzung für die in der Regel disziplinübergreifenden Entwicklungen der Synthetischen Biologie bildet zudem die gute und breite Grundlagenausbildung an deutschen Universitäten. Vor allem die iGEM-Teams zeigen, wie durch Kooperation zwischen den Fakultäten enorme Synergiepotentiale gehoben werden können.

⁶ National Research Council of the National Academies: Industrialization of Biology – A Roadmap to Accelerate the Advanced Manufacturing of Chemicals, Washington DC, 2015

Synthetische Biologie: Brücke zwischen Grundlagenforschung und Anwendung

Generell ist festzustellen, dass Innovationen durch den Einsatz der neuen Methoden der Synthetischen Biologie ganz am Anfang der Wertschöpfungskette stehen und aus der Erforschung und Bereitstellung neuer molekularer Bausteine und genetischer Methoden resultieren. Beispielsweise hat sich die Entwicklung von Werkzeugen auf Grundlage der CRISPR-Cas9-Technologie innerhalb von nur zwei Jahren explosionsartig entwickelt, obwohl der zugrundeliegende molekulare Mechanismus zunächst Gegenstand der reinen Grundlagenforschung war.⁷ Die Synthetische Biologie greift derartige Entdeckungen auf, um daraus Werkzeuge zur Beeinflussung und Steuerung biologischer Systeme zu machen, die auf mittlere und lange Sicht helfen, neue industrielle Produkte und Prozesse zu entwickeln. Die Bereitstellung komplexer Gesamt- und Systemlösungen auf Grundlage verfügbarer durch die Forschung gut charakterisierter Bausteine bleibt allerdings der Industrie vorbehalten, da hierfür langfristige Bestrebungen mit hohem personellem und apparativem Aufwand erforderlich sind. Gerade hier liegt eine besondere Stärke der deutschen Industrie.

Trotz dieser für Deutschland sehr positiven Entwicklungen ist die Förderlandschaft bei weitem noch nicht optimal, um das volle Potential der

Synthetischen Biologie auszuschöpfen. Hierfür sind spezielle Förderkonzepte erforderlich, die eine breite und nachhaltige Entwicklung der Disziplin in Deutschland ermöglichen. Die Herausforderung besteht in der Brückenstellung der Synthetischen Biologie zwischen Grundlagenforschung und Anwendung. Die Gefahr besteht in einer vorschnellen einseitigen Förderung der translationalen Forschung unter Vernachlässigung der Grundlagenorientierung.

Synthetische Biologie ist keine klassische Grundlagenforschung mit der primären Zielsetzung des Erkenntnisgewinns, wenn auch dieser Aspekt bei einigen Forschungsthemen wie dem Aufbau von Minimalgenomen und -organismen dominiert. Ebenso wenig sollte die Disziplin mit ihrer Anwendung verwechselt werden. Die eigentliche Innovation liegt in der Erforschung, Entwicklung und Bereitstellung elementarer Bausteine und Werkzeuge. Beispielsweise hätte das CRISPR-Cas9-System niemals die derzeitige Bedeutung erlangt, wenn von vornherein die Fragestellung des praktischen Nutzens im Vordergrund gestanden hätte. Entscheidend ist, dass hier ein in der Natur vorhandener Mechanismus zunächst aufgeklärt und dann aufgegriffen wurde, um ihn für genetische Eingriffe auf breiter Front auszutesten und weiter zu entwickeln. Zunächst müssen die neuen Werk-

zeuge aber an einfachen Testsystemen erprobt und charakterisiert werden. Die Anwendung, d.h. eine ingenieurmäßige Umsetzung in konkrete und wirtschaftliche Produkte, kann erst in einem zweiten Schritt erfolgen. Die Synthetische Biologie katalysiert damit die Umsetzung von Grundlagenforschung in die Praxis.

Entscheidend ist also die Erforschung und Entwicklung neuartiger molekularer Methoden und Bausteine zur gezielten Beeinflussung der Eigenschaften biologischer Systeme, aber zunächst ohne einen konkreten Anwendungskontext. Typische Beispiele hierfür stellen die derzeit entwickelten optogenetischen Methoden dar, mit denen Prozesse in Zellen durch Licht geschaltet werden können. Ein anderes Beispiel ist die Erzeugung von Minimalzellen durch Genomreduktion oder Synthese minimierter Genome. Da derartige Entwicklungen in der Regel heute noch zu weit weg von medizinischen und industriellen Anwendungen sind, werden diese langfristig gedachten, ohne jeden Zweifel hochrelevanten Ansätze förderungstechnisch als klassische Grundlagenforschung eingestuft, was ihrem anwendungsorientierten Fokus aber nicht gerecht wird.

⁷ Emmanuelle Charpentier: CRISPR-Cas9: how research on a bacterial RNA-guided mechanism opened new perspectives in biotechnology and biomedicine, *EMBO Molecular Medicine*, 7, 363 (2015)

Konsequenzen für die nationale und europäische Forschungsförderung

Aus der zentralen These, dass die Synthetische Biologie als Brücke zwischen Grundlagenforschung und Anwendung eines speziellen Förderkonzepts bedarf, resultieren nachfolgende Empfehlungen für die Forschungsförderung. Ihre Umsetzung soll verhindern, dass die Entwicklung der Synthetischen Biologie auf breiter, produktiver und nachhaltiger Basis in Deutschland systemisch gehemmt wird.

Ausbildung

Generell wird für die Synthetische Biologie ein neuartiger Zugang zu biologischen Systemen benötigt, der so in heutigen Studiengängen noch nicht verankert ist. Biologen sollten in jedem erforschten molekularen Mechanismus stets auch das Potential zur gezielten Beeinflussung biologischer Systeme sehen und ermutigt werden, dieses Potential zu explorieren und quantitativ zu charakterisieren. Dafür sollten die modernen Möglichkeiten zu einer ingenieurmäßigen Herangehensweise an biologische Systeme im Studium vermittelt werden. Der iGEM-Wettbewerb ist zwar eine ideale Plattform, um diesen neuartigen Zugang zur Biologie zu fördern, jedoch bleibt er eher einem kleinen Kreis von Studenten vorbehalten. Trotzdem haben die iGEM-Teams für ihre Universitäten einen Leuchtturm- und Vorbildcharakter

und sollten deshalb die Möglichkeit erhalten, direkt Fördermittel zu bekommen. Abgeraten wird dagegen von der Entwicklung spezialisierter Studiengänge was aufgrund der hohen Komplexität des Themas eher kontraproduktiv wäre (geeigneter wären Graduiertenkollegs). Hingegen werden generell Fördermaßnahmen zu einer besseren Vernetzung der Lebenswissenschaften mit den Ingenieurwissenschaften als weit aus zielführender angesehen.⁸

Im Hinblick auf die deutschen und europäischen Förderinstitutionen stellt sich die Situation bei den volumenmäßig größten Institutionen wie folgt dar:

DFG

Die grundlagenorientierte Forschungsförderung der DFG hat Deutschland eine internationale Spitzenposition in den Biowissenschaften verschafft. Den Spezifika der Synthetischen Biologie wird sie derzeit aber noch nicht ganz gerecht. Entwicklungen der Synthetischen Biologie werden gegenwärtig vor allem von jungen Leuten vorangetrieben, die neue Ideen in wissenschaftlich hochriskanten Projekten ausloten und neue Dinge ausprobieren. Da diese Jungforscher meist noch nicht auf umfangreiche, hervorragende Vorarbeiten verwei-

sen können und die Projekte meist als zu ambitioniert gelten, sind die Chancen einer DFG-Förderung für explorative Projekte der Synthetischen Biologie derzeit eher gering. Ein weiteres Hindernis ist die bekannte Problematik der Förderung fächerübergreifender Projekte im Rahmen einer sehr disziplinar organisierten Forschungsgemeinschaft.

BMBF

Die reguläre Projektförderung des BMBF, zugeschnitten auf anwendungsorientierte Forschung, ist ein wesentlicher Grund für die Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Biotechnologie. Die Synthetische Biologie, als vielversprechendste Quelle für neue Anwendungen, stellt die Forschungsförderung allerdings vor neue Herausforderungen. Sie muss insbesondere Projekte ohne unmittelbare Anwendung zulassen und vermeiden, dass neue Ideen thematisch in direkt anwendungsbezogene, förderfähige „Antragskorsetts“ gezwängt werden müssen, wobei sie an Glanz und Überzeugungskraft verlieren. Erfreulicherweise gehen BMBF-Initiativen wie e:Bio und der Strategieprozess Biotechnologie 2020+, welcher die Exploration neuer Konzepte in Sinne einer Sprunginnovation explizit fördert, bereits in diese Richtung. Ein der-

artiges Programm in der Synthetischen Biologie, das die verschiedenen Möglichkeiten in der Grundlagenforschung und der Anwendungen mit medizinischer und industrieller Perspektive umfasst, wäre sehr zu begrüßen.

EU

Während die früheren ERASynBio-Ausschreibungen noch nicht zwingend eine industrielle Anwendung implizierten, ist in den neueren Ausschreibungsrunden der EU leider eine direkte Anwendungsorientierung der Projekte vorgeschrieben. Folglich muss gleichzeitig mit der Entwicklung neuer Werkzeuge ihre Verwendung einer neuen Anwendung geleistet werden. Dies führt dazu, dass stets nur die etablierten Werkzeuge der jeweils vergangenen Generation zur Anwendung kommen. Zudem ist zu bezweifeln, ob ein akademisch-industrielles Konsortium komplexe Anwendungen überhaupt entwickeln kann. Hierzu sind industrielle Strukturen nötig. Die Grundlagenorientierte Förderung des ERC hingegen kennt keine methodisch-thematischen Einschränkungen, so dass Projekte aus der Synthetischen Biologie zu allen neun Förderthemen aus den Lebenswissenschaften eingereicht werden können.

⁸ s.a. Arbeitskreis Systembiologie und Synthetische Biologie der DECHEMA e.V.: Empfehlungen zur Ausbildung in der Systembiologie, transkript 8-9, 66, 2008

Handlungsempfehlungen für die Forschungsförderung

Um die Chancen der Synthetischen Biologie für den Standort Deutschland zu nutzen, ist es aus unserer Sicht essentiell, dass sich die Forschungsförderung an den folgenden Zielsetzungen ausrichtet:

- a) die Entwicklung neuer Werkzeuge, also von molekularbiologischen Bausteinen und Methoden, und
- b) die nachgeschaltete Nutzung dieser Werkzeuge zur Entwicklung innovativer Produkte und Dienstleistungen

Geeignete Förderinstrumente könnten themenoffene Ausschreibungen (nach dem Vorbild von e:Bio und Biotechnologie 2020+), Graduiertenschulen und Maßnahmen zum erleichterten Austausch von Doktoranden zwischen Akademie und forschenden Unternehmen sein. Proof-of-Concept Grants (nach dem Vorbild der ERC) wären hilfreich.

Die Entwicklung innovativer Produkte und Dienstleistungen ist Aufgabe und Chance für Unternehmen, die im Schulterschluss mit akademischen Gruppen angegangen werden können. Programme der KMU-Förderung wie KMU-innovativ Biotechnologie sollten verstärkt auf die Entwicklung von Anwendungen der Synthetischen Biologie ausgerichtet werden, z.B. durch entsprechende Spezifikation von Auswahlverfahren.



DECHEMA

Gesellschaft für Chemische Technik
und Biotechnologie e.V.

Theodor-Heuss Allee 25
60486 Frankfurt am Main

Telefon: 069 7564-0

Telefax: 069 7564-117

E-Mail: info@dechema.de

www.dechema.de