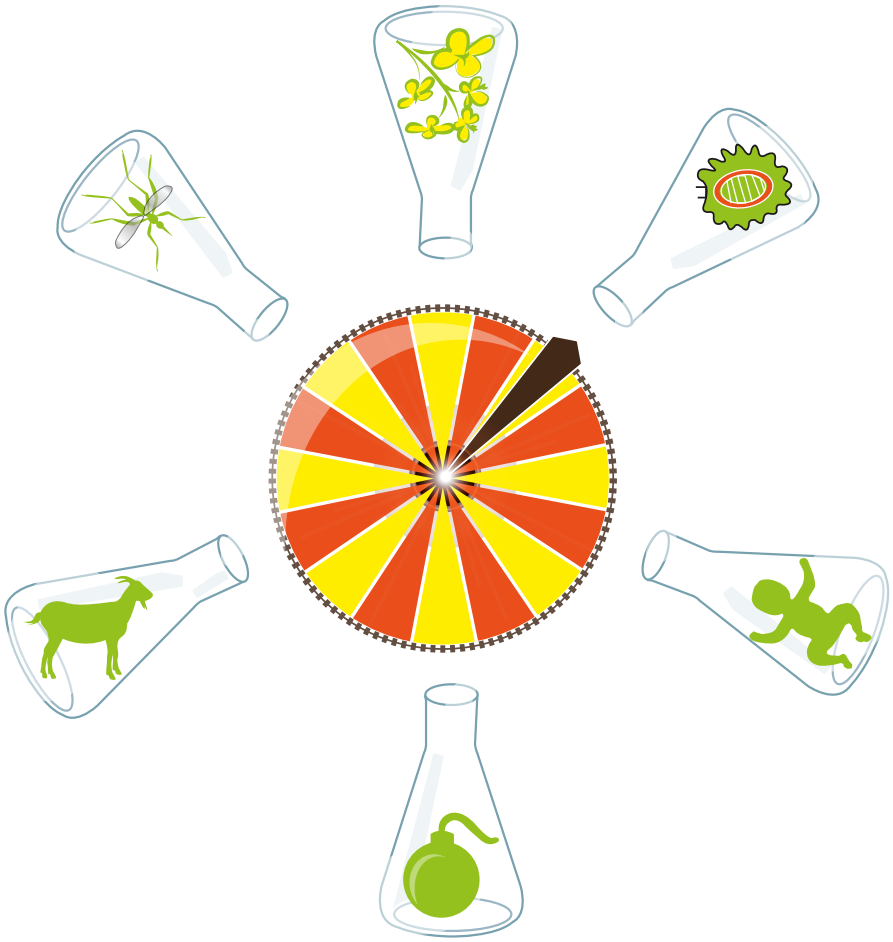

TEST BIOTECH

Testbiotech e. V.
Institut für unabhängige Folgenabschätzung in der Biotechnologie

Russisches Roulette mit der biologischen Vielfalt

Unkontrollierter Einsatz von Gene-Editing gefährdet die biologische Vielfalt, die Rechte von Verbrauchern und Landwirten und die Zukunft der Tier- und Pflanzenzucht

Christoph Then & Andreas Bauer-Panskus September 2017

www.testbiotech.org

Russisches Roulette mit der biologischen Vielfalt

Unkontrollierter Einsatz von Gene-Editing gefährdet die biologische Vielfalt, die Rechte von Verbrauchern und Landwirten und die Zukunft der Tier- und Pflanzenzucht

Christoph Then & Andreas Bauer-Panskus
Redaktion: Nina Valenzuela Montenegro

Layout: Claudia Radig-Willy

Impressum

Testbiotech
Institut für unabhängige Folgenabschätzung in der Biotechnologie
Frohschammerstr. 14
D-80807 München
Tel.: +49 (0) 89 358 992 76
Fax: +49 (0) 89 359 66 22
info@testbiotech.org
www.testbiotech.org
Geschäftsführer: Dr. Christoph Then

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung 4
1. Neue Gentechnik-Verfahren: Worum geht es? 7
1.1 Nukleasen 7
1.2 Gene Drives 11
1.3 Welche Pflanzen und Tiere werden manipuliert? 12
1.4 Welche Ziele werden verfolgt? 13
2. Risiken und Nebenwirkungen 14
2.1 Unterschiedliche Erfolgsraten 14
2.2 Ungewollte Gen-Veränderungen: on-target und off-target 15
2.3 Unerwartete biologische Effekte 16
2.4 Vergleich mit Zufallsmutationen 17
2.5 Grenzen bei der Abschätzbarkeit gesundheitlicher Risiken 20
2.6 Grenzen bei der Abschätzbarkeit von Risiken für die Umwelt 21
2.7 Die Ausweitung der Risikozone 22
3. Wirtschaftliche Interessen 23
3.1 Vermeidung von Regulierung 23
3.2 Ausweitung der Patentierung 23
4. Schlussfolgerungen und Empfehlungen 26
Quellen 28

Zusammenfassung

Mit Instrumenten wie der ‚Gen-Schere' CRISPR eröffnen sich neue Möglichkeiten zur Manipulation des Erbguts. Sie ermöglichen sowohl das Entfernen oder die Veränderung natürlicher Erbanlagen als auch die Einfügung künstlich synthetisierter DNA. Im Bereich Umwelt und Landwirtschaft erstrecken sich die Anwendungs¬möglichkeiten nicht nur auf Nutzpflanzen und Nutztiere, sondern betreffen auch die natürliche biologische Vielfalt wie Insekten, Wildtiere, Bäume und Gräser. Mit den neuen Gentechnik-Verfahren ist es sogar möglich, die Häufigkeit der Vererbung der gentechnischen Veränderungen zu erhöhen: Sogenannte ‚Gene Drives' sollen es ermöglichen, das Erbgut natürlicher Populationen von Insekten, Pflanzen oder auch Säugetieren zu manipulieren. Der Mensch plant gewissermaßen einen Eingriff in die „Keimbahn" der biologischen Vielfalt.

Unsere Generation ist dabei, eine Entscheidung zu treffen, deren Folgen weit in die Zukunft reichen. Wenn wir jetzt die Weichen falsch stellen, berauben wir künftige Generationen der Möglichkeit, selbst über die Zukunft von Züchtung, Landwirtschaft und Lebensmittelerzeugung zu entscheiden. Und wir belasten die biologische Vielfalt möglicherweise für immer mit dem Fingerabdruck unserer gentechnischen Hybris.

Die neuen Gentechnik-Methoden werden als besonders sicher präsentiert

Das politische, wirtschaftliche und gesellschaftliche Umfeld scheint günstig für die Betreiber: Wirtschaft, Politik und Wissenschaft haben sich einem Innovationsprinzip verschrieben, das die technische Machbarkeit und Profit über langfristige Schutzinteressen der Umwelt und künftiger Generationen stellt. Wissenschaftliche Argumente werden häufig zu kommerziellen Zwecken zurechtgebogen, kritische Forschungsansätze fehlen in den allermeisten Fällen. In einem derartigen Umfeld droht die Gesellschaft blind gegenüber den Risiken zu werden.

Von den Betreibern wird betont, dass die neuen Gentechnik-Verfahren die Eingriffe in das Erbgut gezielter machen sollen und deswegen weniger ungewollte Nebenwirkungen als der Einsatz der bisherigen Gentechnik verursachen. Diese Argumente werden an wirtschaftlichen Interessen ausgerichtet: Die neuen Methoden sollen als so sicher präsentiert werden, dass sie ohne Zulassungsprüfung und Kennzeichnung vermarktet werden dürfen. Tatsächlich ist die Erfolgsrate je nach Verfahren, Zelle und Organismus stark schwankend – ein deutliches Zeichen dafür, dass die Methoden mit vielen Unsicherheiten verbunden sind.

Ein einziger Unfall kann dramatische Folgen haben

Die neuen Gentechnik-Verfahren bergen erhebliche Risiken. Die Entfernung natürlicher DNA-Abschnitte oder die Blockade von Genfunktionen kann beispielsweise ebenso gesundheitliche Risiken hervorrufen wie die Einfügung zusätzlicher Gene, wenn entsprechende Pflanzen oder Tiere für die Nahrungsmittelgewinnung genutzt werden.

Die Risiken betreffen aber auch das Bodenleben, die Mikrobiome von Tieren und Pflanzen, die Gesundheit der Nutzpflanzen und Nutztiere, die ökologischen Netzwerke, Bestäuber wie Bienen und die natürlichen Nahrungsnetze. Breiten sich die veränderten Erbinformationen unkontrolliert in natürlichen Populationen aus, kann der Bestand dieser Arten ebenso gefährdet werden wie die mit ihr in Wechselwirkung stehenden Ökosysteme. Unter anderem können die Gentechnik-Organismen invasives Verhalten zeigen und andere Arten verdrängen. Wichtig ist, bei der Betrachtung der Risiken das ganze Netzwerk der biologischen Vielfalt, ihrer biologischen Kommunikation und ökologischen Interaktionen zu berücksichtigen und auch die Grenzen unseres derzeitigen Wissens anzuerkennen.

Auch wenn es in vielen Fällen zunächst keine offensichtlichen Probleme geben sollte, kann ein einziger ‚Unfall' erhebliche Auswirkungen auf die biologische Vielfalt, die Zukunft der Tier- und Pflanzenzucht und die menschliche Gesundheit haben. Dieser Unfall kann heute, morgen oder auch erst nach über hundert Jahren passieren. Wird dieses Roulette mit der biologischen Vielfalt erst einmal gestartet, gibt es später keine verlässliche Kontrollfunktion mehr.

Wir dürfen die Kontrolle nicht aufgeben

Der Eingriff in die biologische Vielfalt droht unumkehrbar zu werden, die Zukunft der Tier- und Pflanzenzucht wird mit den möglichen Folgen belastet. Die Entscheidungsmöglichkeiten und die Wahlfreiheit zukünftiger Generationen würde zusammen mit dem Vorsorgeprinzip über Bord geworfen.

Gibt es keine Zulassungspflicht und keine Kennzeichnung der Produkte, wird das in der EU bisher maßgebliche Vorsorgeprinzip ausgehebelt und der Schutz der gentechnikfreien Landwirtschaft unmöglich gemacht. Verbraucher und Landwirte verlieren so die notwendige Auswahl- und Entscheidungsmöglichkeit.

Werden die mit den neuen Methoden gentechnisch veränderten Organismen tatsächlich von der Gentechnik-Regulierung ausgenommen, fehlen auch die Daten für eine unabhängige Risikoprüfung ebenso wie die Angaben, die benötigt werden, um diese nach einer gewollten oder ungewollten Freisetzung zu identifizieren. Technische Mängel, ungewollte Nebenwirkungen sowie die Risiken und biologischen Gefahren, die mit dieser Entwicklung einhergehen, werden so rasch zu einer nicht überschaubaren und nicht kontrollierbaren Belastung nachfolgender Generationen.

Diese Entwicklung wird von manchen Akteuren so gewollt: Die Betreiber sprechen davon, nicht nur Gene auszuschalten, sondern auch vom ‚knock-out' für Zulassungs- und Kennzeichnungspflicht. Die Industrie will, dass der Einsatz ihrer patentierten Tiere und Pflanzen alternativlos wird.

Wer profitiert

Bekannte Akteure wie Bayer, Monsanto, DuPont wollen ihr Geschäft ausweiten, auch große Tierzuchtkonzerne wie Genus bringen sich in Position. Sie versprechen die Rettung der Welternährung, werden dabei aber vorwiegend von kurzfristigen Profitinteressen gesteuert, die sie über Patente auf Pflanzen und Tiere absichern.

Da die neuen Verfahren den Eingriff in das Erbgut billiger machen und die Zeiträume für die Durchführung der Verfahren verkürzen, wird die Entwicklung insgesamt beschleunigt. Sowohl die Art der Veränderungen als auch die Anzahl der gentechnisch veränderten Organismen kann in den nächsten Jahren rasch ansteigen. Geht es nach den Plänen der Industrie, werden in naher Zukunft Dutzende derartiger Organismen in der Landwirtschaft eingesetzt und in die Umwelt freigesetzt.

Die Grenzen der Risikoabschätzung

Bei den nicht beabsichtigten Nebenwirkungen, die mit diesen Verfahren einhergehen, muss zwischen relativ leicht erkennbaren Veränderungen auf Ebene der DNA (off-target und on-target) und biologischen Auswirkungen unterschieden werden, die sich auf der Ebene der Zelle, des Organismus oder in Wechselwirkung mit der Umwelt zeigen. Diese sind oft nicht vorhersehbar und deswegen viel schwerer abzuschätzen. Damit einhergehende Gefahren für Mensch und Umwelt müssen in jedem Fall durch unabhängige Experten geprüft werden. Wenn Unsicherheiten und Risiken nicht ausreichend abschätzbar sind, muss auf Freisetzungen verzichtet werden.

Beispiele für Risiken und Nebenwirkungen sind:

- Es kann zu Verwechslungen des Gen-Ortes kommen, an dem die Schere schneidet – das führt zu ungewollten Veränderungen an nicht beabsichtigten Stellen in der DNA („off-target“).
- Am Ort, an dem die „Gen-Schere“ (Nuklease) schneidet („on-target“), wird häufig zufällig und ungewollt zusätzliche DNA eingefügt, so dass es am Zielort auch oft zu weiteren ungewollten Veränderungen der Struktur der DNA kommt.
- Durch die Entfernung natürlicher DNA-Abschnitte kann es zur Verschiebung des Lese-Rahmens der DNA kommen, betroffene DNA-Sequenzen können übersprungen (u.a. „Exon-Skipping“) und unter anderem Eiweißstoffe mit veränderter Struktur gebildet werden. Dadurch können auf der Ebene der Zelle oder des Organismus überraschende biologischen Effekte ausgelöst werden, die nicht unmittelbar auf der Ebene der DNA vorhersehbar sind.
- Ist der Eingriff in das Erbgut tatsächlich „erfolgreich“, können sich die Inhaltsstoffe der Nahrungspflanzen ungewollt verändern, z.B. der Gehalt an allergieauslösenden Stoffen erhöht werden.
- Manche ungewollten Effekte zeigen sich nur in einem bestimmten genetischen Umfeld (genetischer Hintergrund). Derartige Effekte sind besonders relevant, wenn natürliche Populationen von Pflanzen oder Tieren gentechnisch verändert werden sollen. Diese weisen eine wesentlich größere genetische Unterschiedlichkeit (Heterogenität) auf als beispielsweise bereits über Jahrhunderte gezüchtete Nutzpflanzen. Hier sind besonders viele unvorhergesehene Wechselwirkungen zu erwarten.

Eine unkontrollierte Ausbreitung der veränderten Organismen kann disruptive Folgen für die Ökosysteme und Nahrungsnetze haben:

- Die Nahrungsnetze über Insekten bis hin zu Vögeln und Säugern können insbesondere durch Veränderungen in den Pflanzenpopulationen betroffen sein.
- Der Austausch von Information – beispielsweise die Kommunikation zwischen Bestäuber und Pflanze – kann gestört werden.
- Die assoziierten Mikrobiome, das heißt die in Symbiose lebenden Mikroorganismen, die beispielsweise im Darm von Mensch und Tier oder an der Wurzel der Pflanzen vorkommen, können sich so verändern, dass u.a. das Bodenleben gestört wird oder Tiere und Menschen anfälliger für Krankheiten werden.

Diese Risiken können nicht denen gleichgesetzt werden, die aus konventioneller Züchtung oder Zufallsmutagenese entstehen: Hier hat die Zelle und der Organismus vielfältige Möglichkeiten, Veränderungen im Erbgut (zufällige Mutationen oder neue Gen-Kombinationen) so zu regulieren, dass sich der Phänotyp von Pflanzen und Tieren nicht oder nur innerhalb gewisser Spielräume verändert. Entstehen neue biologische Eigenschaften, werden diese über lange Zeiträume an die Umwelt adaptiert. Diese natürlichen Mechanismen der Genregulierung werden durch die Gentechnik-Verfahren unterlaufen, beispielsweise durch gleichzeitige Veränderung mehrerer Gen-Orte auf unterschiedlichen Chromosomen und die massenhafte Freisetzung von Organismen mit biologischen Eigenschaften, die nicht von der Evolution getestet wurden.

1. Neue Gentechnik-Verfahren: Worum geht es?

Mit dem Begriff des Gene-Editing oder Genome-Editing werden neue Methoden zur gentechnischen Veränderung zusammengefasst, die gezielter als die bisherigen Methoden sein sollen.

- Eine wesentliche Voraussetzung der neuen Gentechnik-Verfahren ist die Möglichkeit, Nukleotide, also die Bausteine der Erbsubstanz DNA (Desoxyribonukleinsäure) und Botenstoffe wie RNA (Ribonukleinsäure) im Labor künstlich zu synthetisieren. Bei der Synthese von DNA und RNA kann deren Struktur je nach Ziel und Zweck verändert werden, dabei können auch Strukturen entstehen, die nicht aus evolutionären Prozessen hervorgegangen sind.
- Kurze Nukleotidketten (Oligonukleotide) kann man direkt in die Zellen einbringen und so erreichen, dass diese von der Zelle als Vorlage zum Umbau der eigenen DNA verwendet werden oder in die Genregulierung eingreifen.
- Derzeit wichtigstes Instrument sind Nukleasen, sogenannte Gen-Scheren. Es handelt sich um Enzyme (Proteine), die in der Lage sind, die DNA zu öffnen. Die neu entwickelten Gen-Scheren sollen einen bestimmten Ort im Erbgut ansteuern und aufschneiden können. Dabei wird DNA entfernt, verändert oder auch neue eingefügt. Diese Methoden und insbesondere das CRISPR-System stehen im Zentrum dieses Berichts.

Die genannten Methoden können miteinander kombiniert werden. Das Erbgut ganz unterschiedlicher Organismen kann auf diese Weise in kleinen oder großen Abschnitten verändert, die DNA für wirtschaftliche Verwendungszwecke passend gemacht werden. Die so entstandenen Organismen und ihre genetischen und biologischen Eigenschaften wurden nicht durch die natürliche Evolution an die Umwelt angepasst.

Da die neuen Verfahren die gentechnische Veränderung von Organismen erleichtern und die Entwicklungszeiten verkürzt werden, ist in den nächsten Jahren mit einer Vielzahl von entsprechend veränderten Organismen zu rechnen, die freigesetzt und unter anderem in der Landwirtschaft eingesetzt werden sollen.

1.1 Nukleasen

In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Nukleasen entwickelt, die einen Umbau der DNA, des molekularen Trägers der Erbinformation, ermöglichen sollen. Die aktuell wohl wichtigste ist CRISPR-Cas9. Es handelt sich dabei um eine Art Gen-Sonde, bestehend aus Ribonukleinsäure (RNA) und einem Protein, dem Enzym, das die DNA „schneiden“ kann (siehe Abbildung). Die RNA ist in der Lage, Bausteine der DNA gewissermaßen spiegelbildlich zu reproduzieren. Über seine spezifische RNA-Sequenz kann das CRISPR-Cas9-System auf ein Ziel hin „programmiert“ werden. So ist es möglich, Gene stillzulegen und/oder zusätzliche DNA in das Erbgut einzubauen.

Mit CRISPR-Cas9 kann die DNA an mehreren Orten gleichzeitig verändert werden: Die Nuklease bearbeitet das Erbgut an allen Stellen, an denen sich die entsprechenden Zielsequenzen befindet. Oft gibt es Gruppen von Genen, die ähnliche oder identische Strukturen haben – diese können alle mit einem Schritt verändert werden. Es ist aber auch möglich, die Enzyme auf mehrere Zielsequenzen („targets“) gleichzeitig zu programmieren. Dann erfolgt in einem Schritt eine Veränderung verschiedener Erbanlagen.

Die Gen-Schere CRISPR-Cas9

Nukleasen sind Eiweiße (Enzyme), mit denen die DNA (deutsch: Desoxyribonukleinsäure, DNS) aufgetrennt werden kann – man nennt sie deswegen auch DNA-Scheren. Solche DNA-Scheren gibt es schon länger, allerdings konnte man die DNA damit nur an relativ wenigen Stellen „schneiden". In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Nukleasen entwickelt, die vielfältiger, schneller und einfacher zu handhaben sind. Die aktuell wohl wichtigste Nuklease ist CRISPR-Cas9, die 2012/2013 erstmals beschrieben wurde. Eine neue Variante, die noch genauer „schneiden" soll, ist CRISPR-Cpf1.

Die Nuklease soll die beiden Stränge der DNA durchtrennen. Dadurch werden in der Zelle Reparaturmechanismen in Gang gesetzt, die versuchen, die DNA zu reparieren. Im Ergebnis entstehen an der Stelle, an dem die Nukleasen wirksam sind, oft veränderte DNA-Strukturen (Mutationen), wodurch die betreffende Gen-Funktion gestört oder blockiert werden kann. So können natürliche Gene stillgelegt werden („knock-out") oder verändert werden. Mit Hilfe des CRISPR-Cas9-Systems kann auch zusätzliche (im Labor synthetisierte) DNA in das Erbgut der Zellen eingebaut werden („knock-in"). CRISPR-Cas9 bietet auch die Möglichkeit, DNA an mehreren Orten im Erbgut gleichzeitig zu verändern. Die genaue Funktionsweise der Nukleasen wird dabei längst nicht in allen Details verstanden.

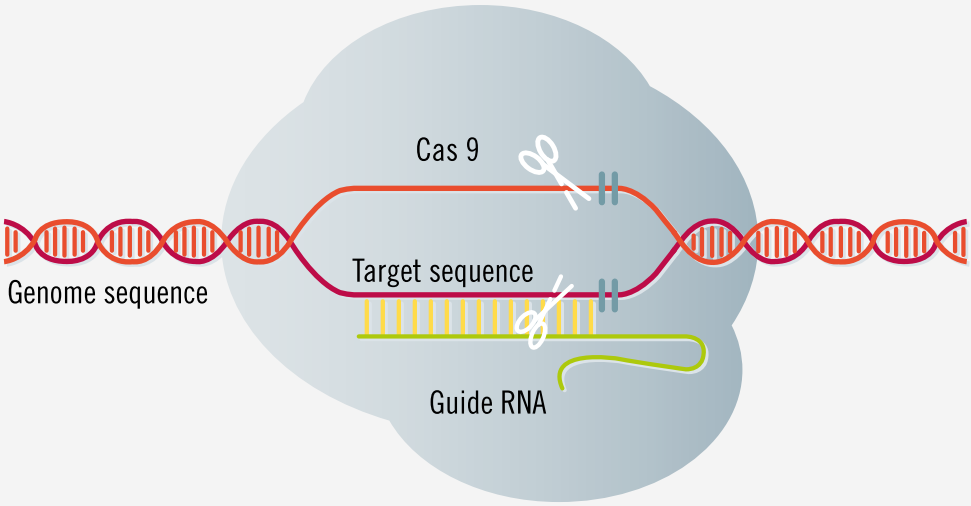

Abbildung 1: Nuklease (DNA-Schere): CRISPR-Cas9
(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

Wie kommt die Gen-Schere in die Zelle?

In einem ersten Schritt wird zunächst das Erbgut der Nuklease nach dem Zufallsprinzip in das Erbgut der Zellen eingebaut. In einem zweiten Schritt soll die DNA-Schere dann aktiv werden und die eigentliche Zielregion verändern. Dabei gibt es oft ungewollte Veränderungen im Erbgut, unter Umständen bleibt die Nuklease auch in den nachfolgenden Generationen aktiv und kann zu einem späteren Zeitpunkt unvorhergesehene Veränderungen der DNA verursachen.

Es gibt auch die Möglichkeit, die Nuklease aus Protein und RNA außerhalb der Zellen zusammenzusetzen und als vor-synthetisierte Gen-Schere in die Zellen einzuschleusen. In diesem Fall wird der Mechanismus der DNA-Schere nicht im Erbgut verankert. Der Effekt ist transient (vorübergehend). Die DNA-Schere wird in den Zellen abgebaut. Wenn das Verfahren erfolgreich ist, sollen nur die Zielregionen verändert werden (siehe z.B. Weeks, 2017).

Diese transiente Methode kann relativ erfolgreich in sogenannten Protoplasten angewandt werden: Hier werden die Zellwände entfernt und die Eiweißstoffe können so leichter in die Zellen eingebracht werden (siehe z.B. Gil-Humanes et al., 2017). Das geht aber nur bei bestimmten Pflanzenarten und insbesondere nicht bei wichtigen Nahrungspflanzen, wie Mais, Weizen oder Reis. Hier werden oft brachialere Methoden wie der Partikel-Beschuss eingesetzt: Dabei werden beispielsweise Metallpartikel mit den Bestandteilen der Nukleasen beschichtet und dann unter Druck in die Zellen geschossen (siehe z.B. Weeks, 2017).

Eine weitere transiente Methode, die Gen-Schere in die Zellen einzubringen ist, ist die, Viren als Fähren zu verwenden. Diese sollen die Nuklease aktivieren, ohne deren DNA in das Erbgut der Pflanzen einzubauen (siehe z.B. Weeks, 2017).

Es wird auch versucht, Plasmide in die Zellen einzuschleusen, auf deren Grundlage die Nuklease in den Zellen synthetisiert werden soll, ohne deren DNA im Erbgut der Zellen zu verankern (Chilcoat et al., 2017).

Mit transienten Methoden kann DNA in den Zellen verändert oder auch entfernt werden, aber das Einfügen zusätzlicher Gene ist technisch problematisch (siehe z.B. Liu et al., 2017).

Derartige Methoden werden insbesondere auch aus wirtschaftlichen und rechtlichen Gründen von den Betreibern in den Vordergrund geschoben: Man hofft, die gesetzlichen Regelungen für Zulassung und Kennzeichnung unterlaufen zu können, wenn keine zusätzliche DNA in die Pflanzen oder Tiere eingefügt wird.

Varianten des CRISPR-Systems

Der Schneidemechanismus der Nuklease kann ganz oder teilweise deaktiviert werden.

So erhält man CRISPR-Varianten, mit denen gezielt nur ein Strang der DNA aufgetrennt werden soll (Nickase) oder nur einzelne Basen (die „Buchstaben“ der DNA Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T)) ausgetauscht werden.

Zudem lassen sich mit modifizierten CRSPR-Cas Nukleasen auch biochemische Veränderungen an den Chromosomen herbeiführen, um die Gen-Aktivität zu verändern (Epigenetik). So können Gene stillgelegt oder aktiviert werden.

Je nach Funktion der Nuklease gruppiert man die Gen-Scheren oft in drei Gruppen, wobei man von SDN-Techniken (side directed nucleases – zielgerichtete Nukleasen) spricht:

Bei der **SDN 1-Technik** wird der erzeugte Doppelstrangbruch (beide DNA-Stränge werden geöffnet) durch in den Zellen repariert, wobei jeder Strang in seiner Struktur unterschiedlich verändert wird (non-homologous end joining, NHEJ). Im Ergebnis entstehen so an der jeweiligen Stelle zufällige Mutationen, durch die die jeweiligen Gene deaktiviert werden sollen.

Bei der **SDN 2-Technik** wird zusammen mit der Nuklease auch zusätzliche DNA

eingebracht. Die eingebrachte DNA dient als Reparatur-Vorlage (Matrize) und ermöglicht eine homologe (gleichartige) Veränderung beider DNA-Stränge (homology directed repair, HDR). Die Struktur der DNA soll dabei nur in kurzen Abschnitten, aber nicht zufällig, verändert werden. Auch dabei werden oft natürliche Genfunktionen deaktiviert. Zudem wird dieses Verfahren häufig in Zusammenhang mit SDN 3 eingesetzt. Die Erfolgsrate ist meist geringer als bei SDN-1.

Bei der **SDN 3-**Technik können zusammen mit der Nuklease auch zusätzliche (längere) DNA-Abschnitte in die Zellen eingeschleust und so neue biologische Funktionen in den Zellen etabliert werden. Die Erfolgsrate ist oft gering.

Viele Betreiber wollen insbesondere die SDN 1 und 2 -Verfahren von der Gentechnik-Regulierung ausnehmen.

1.2 Gene Drives

Bei einem sogenannten Gene Drive wird das Gen, das für die Bildung der Nuklease verantwortlich ist, dauerhaft im Erbgut verankert. In den nachfolgenden Generationen soll das Enzym dann erneut gebildet werden und so dafür sorgen, dass die herbeigeführten Veränderungen weitergegeben werden. Das führt dazu, dass sich entsprechende Erbanlagen wesentlich schneller ausbreiten können: Während sich bei sexueller Reproduktion die genetischen Veranlagungen normalerweise nach Mendel in den nachfolgenden Generationen aufteilen, sollen die Organismen mit Gene Drive in Bezug auf die veränderte Gen-Information reinerbig sein und diese gleichermaßen an alle Nachkommen vererben.

Das Ziel ist dabei oft nicht mehr „nur" die gentechnische Veränderung von Nutztieren und -pflanzen. Vielmehr sollen in Zukunft auch natürliche Populationen gentechnisch verändert werden. Die Technologie könnte beispielsweise eingesetzt werden, um Schädlinge auszurotten oder Unkräuter empfindlicher gegenüber Herbiziden zu machen (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2016).

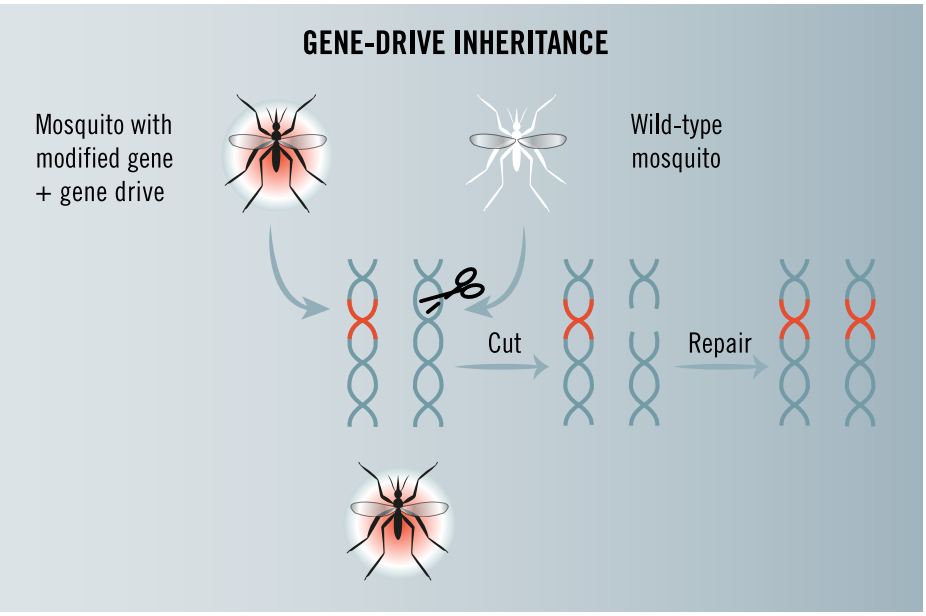

Abbildung 2: Gene-Drive (Mutagenic Chain Reaction): Die gentechnische Veränderung überträgt sich in jeder Generation auch auf das Partner-Chromosom, so dass die Organismen reinerbig sind. Im Ergebnis wird sich die neue DNA wesentlich schneller in einer Population verbreiten (angelehnt an Gantz und Bier, 2015).

1.3 Welche Pflanzen und Tiere werden manipuliert?

Die Zahl der Publikationen, in denen beschrieben wird, welche Tier und Pflanzenarten mit Hilfe der Gene-Editing-Methoden bereits „erfolgreich" verändert wurden, nimmt stetig zu. Neben der CRISPR-Technologie werden dabei auch DNA-Scheren wie TALEN und sogenannte Meganukleasen eingesetzt, die allerdings schwieriger handzuhaben sind. Zugelassen, aber noch nicht auf dem Markt verfügbar, sind in den USA u.a. bereits ein Mais der Firma DuPont mit verändertem Stärkegehalt sowie Speisepilze mit verzögerter Bräunung.

Tabelle 1 – Beispiele für mit neuen Gentechnik-Verfahren veränderte Organismen, die in den USA keiner speziellen Regulierung unterliegen (in Anlehnung an Waltz, 2016).

Pflanze	Eigenschaft	Entwickler	Technologie	Bescheid erteilt
Grüne Borstenhirse	Verzögerte Blüte	Danforth Center	CRISPR-Cas9	2017
Kartoffel	Resistenz gegen Colletotrichum-Welkekrankheit (PP05-Kartoffel)	Simplot	TALEN	2016
Kartoffel	Verbesserte Verarbeitung (PPO_KO-Kartoffel)	Calyxt	TALEN	2016
Wachsmais	Veränderte Stärkegehalt	Pioneer	CRISPR-Cas9	2016
Champignon	Nicht bräunend	Penn State University	CRISPR-Cas9	2016
Weizen	Mehltau-Resistenz	Calyxt	TALEN	2016
Mais	Erhöhter Stärkeanteil	Agrivida	Meganuklease	2015
Reis	Krankheitsresistenz	Iowa State University	TALEN	2015

In vielen weiteren Fällen liegt bereits ein ‚proof of concept', ein Beweis der Machbarkeit, vor. Unter anderem gibt es Publikationen über den Einsatz von CRISPR an Alfalfa, Gerste, Kartoffeln, Mais, Pappeln, Petunien, Reis, Salat, Soja, Sorghum, Tomaten, Weizen und Zitrusbäumen (Tang & Tang, 2017).

Gene-Editing und Nukleasen werden auch bei Nutztieren wie Schweinen, Kühen, Schafen (Tan et al., 2016), Geflügel (Wang et al., 2017a) und Insekten wie Bienen, Fliegen, Mücken, Schmetterlingen erprobt (Taning et al., 2017).

In den meisten Fällen werden dabei natürliche Genfunktionen zerstört (knock-out), in einer geringeren Anzahl von Fällen auch neue Gen-Funktionen eingefügt. Je nach Pflanzenart und der Größe des Genoms sind die Erfolgsaussichten unterschiedlich (Hilscher et al., 2017; Zhu et al., 2017). Die häufig in Versuchen verwendete Pflanze Ackerschmalwand (Arabidopsis) hat ein relativ kleines Erbgut und ist deswegen besser geeignet. Pflanzen wie Mais, Weizen, Raps und Zuckerrüben sind in ihrem Erbgut wesentlich komplexer und weisen gleich mehrere Chromosomensätze auf.

Auch bei Tieren gibt es Limitierungen: Bei der Anwendung der Nukleasen an Ratten und Mäusen, bei denen embryonale Stammzellen im Labor vermehrt werden können, ist die Erfolgsrate wesentlich höher als beispielsweise bei Rindern (Tan et al., 2016). Zudem gibt es zahlreiche ethische Bedenken (Then, 2016a).

1.4 Welche Ziele werden verfolgt?

Als Argument für den Einsatz der neuen Gentechnik-Verfahren werden oft mögliche Vorteile wie die Sicherung der Welternährung oder die Einsparung von Spritzmitteln genannt. Doch die tatsächlichen Ziele, die zum Beispiel in Patentanträgen formuliert werden, sind oft ganz andere. In vielen Fällen wird Gene-Editing nur als Fortsetzung der bisherigen Ziele der Gentechnik gesehen, wie die Reduzierung von Herbiziden, die zum großen Teil als gescheitert angesehen werden müssen. Einige Beispiele:

- Der US-Konzern DuPont möchte mit Hilfe von Nukleasen wie CRISPR Pflanzen resistent gegenüber dem Einsatz des Herbizids Glyphosat machen. Ähnliche Gentechnik-Pflanzen sind schon seit über 20 Jahren auf dem Markt (WO2016007347).
- Die Schweizer Firma Syngenta will insektengiftigen Mais MIR604, der bereits in den USA angebaut wird, noch einmal mit Hilfe der neuen Nukleasen nach- beziehungsweise umbauen (WO2016106121).
- Die US-Firma Recombinetics hat die Absicht, Schweine und Rinder so manipulieren, dass sie mehr Muskeln ansetzen (WO2012116274).

Andere Ziele sind neu, aber in Bezug auf ihre Risiken äußerst problematisch. Zum Beispiel sollen Schad-Insekten mit Hilfe von Gene Drives gentechnisch so verändert werden, dass es zum Zusammenbruch einer gesamten Population kommen kann (Gantz & Bier, 2015). In einem anderen Fall will man den Wuchs von Bäumen so verändern, dass sie besser von der Papierindustrie verwertet werden können (Fan et al., 2015).

Auch Anwendungen, die die VerbraucherInnen betreffen, bringen kaum echte Vorteile, so zum Beispiel Pilze und Kartoffeln, deren Schnittfläche sich nicht mehr verfärben soll (siehe Tabelle 1). Derartige Produkte dienen wohl eher der Irreführung von KonsumentInnen, als dass sie deren Bedürfnis nach frischer Ware berücksichtigen.

Es gibt auch Projekte, deren Nutzen man ernsthafter diskutieren kann, wie höhere Erträge oder Anpassung an den Klimawandel. Oft ist es hier allerdings naheliegender, die Möglichkeiten der konventionellen Züchtung zu nutzen, die bei der Erreichung dieser Ziele bisher wesentlich erfolgreicher ist als die Gentechnik. Das hat gute Gründe: Anders als die Gentechnik arbeitet die konventionelle Pflanzenzüchtung mit dem ganzen System der Zelle und der natürlichen Genregulation. So lassen sich Aktivität und kombinatorische Wirkungen von tausenden Erbanlagen nutzen, und es können beispielsweise Pflanzen mit höherer Leistung und gleichzeitig besserer Anpassung an Umweltbedingungen gezüchtet werden. Dagegen arbeitet die Gentechnik nur mit einzelnen „Bausteinen“, die oft nicht ausreichend an das Gesamtsystem angepasst sind.

2. Risiken und Nebenwirkungen

Von den Fürsprechern der neuen Gentechnik-Verfahren wird oft der Eindruck erweckt, dass mit Hilfe der DNA-Schere (Nuklease) CRISPR-Cas9 präzise und ohne Nebenwirkungen in das Erbgut eingegriffen wird. Doch in der Realität sind ungewollte Veränderungen sehr häufig. Alle derzeit verfügbaren Verfahren können zu Nebenwirkungen führen, die auch mit Risiken für Mensch und Umwelt einhergehen. Deren Ausmaß hängt unter anderem davon ab, wo im Erbgut welche Veränderung herbeigeführt wird, und auch davon, wie die DNA-Schere in die Zelle eingeführt wird und welche Zellarten oder Organismen das Ziel der Manipulation sind.

2.1 Unterschiedliche Erfolgsraten

Die Erfolgsraten des Gene-Editing mit CRISPR-Cas9 sind sehr unterschiedlich. Je nach Tier- oder Pflanzenart, dem Ziel der gentechnischen Veränderung, der verwendeten Zelle, der technischen Methode werden Erfolgsraten von unter 1 % bis über 50 % erzielt (Hilscher et al., 2017; Zhu et al., 2017). Insgesamt liegen sie damit zwar deutlich über denen älterer Gentechnik-Verfahren. Doch zeigt sich, dass es auch bei den neuen Verfahren viele technische Probleme und Unsicherheiten gibt. Das Ergebnis des Eingriffs in das Erbgut ist nach wie vor nicht präzise vorhersagbar.

Am erfolgreichsten ist der Einsatz von DNA-Scheren zur Veränderung des natürlichen Erbguts ohne die Einfügung zusätzlicher DNA. Damit werden in der Regel die natürlichen Gene „ausgeschaltet" (knock-out). Für diese Anwendung muss die DNA für die Gen-Schere nicht unbedingt im Erbgut verankert werden, sondern kann beispielsweise – bei bestimmten Pflanzenarten – als vor-synthetisiertes Enzym in die Pflanzenzellen eingebracht werden („transiente Methode"). Die Gen-Schere gelangt dabei auch in den Zellkern, zerschneidet die DNA und überlässt der Zelle die Reparatur der zerstörten DNA-Sequenz. Das Enzym wird von der Zelle abgebaut.

Die transiente Methode wird aus wirtschaftlichen und rechtlichen Gründen von den Betreibern in den Vordergrund geschoben: Man hofft, die gesetzlichen Regelungen für Zulassung und Kennzeichnung unterlaufen zu können, wenn keine zusätzliche DNA in die Pflanzen oder Tiere eingefügt wird (Wolter& Puchta, 2017). Dies ist eine rechtlich umstrittene Strategie (Kraemer, 2015; Spranger, 2015) die auch wissenschaftlich nicht nachvollziehbar erscheint, da das Erbgut von Pflanzen und Tieren durch diese Methode sehr wohl gentechnisch verändert wird: Die Zerstörung natürlicher DNA-Strukturen, beispielsweise durch Entfernen von DNA-Abschnitten, ist ein technischer Eingriff ins Erbgut, der mit Risiken einhergeht, auch wenn keine zusätzliche DNA inseriert wird.

Unter optimalen Bedingungen ergeben sich hier Erfolgsquoten von über 50 % (Zhu et al., 2017). Sie können auch wesentlich geringer ausfallen: Laut Chilcoat et al. (2017) wurde von DuPont zur Veränderung der Stärkequalität von Mais eine transiente Methode verwendet, deren Erfolg bei nur 0,5 % lag. Trotz der offensichtlichen Fehleranfälligkeit des Verfahrens sahen die US-Behörden keinen Grund, diesen Mais vor seiner Vermarktung eingehend auf Risiken zu prüfen (siehe Tabelle 1).

Insbesondere die Verwendung der Nukleasen zur Einführung zusätzlicher DNA ist oft mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. Um hier eine ausreichende Aktivität der DNA-Schere zu erreichen, wird hier in der Regel auch das Erbgut für die Synthese der DNA-Schere im Erbgut der Pflanzen verankert. Dabei gibt es aber beispielsweise bei der Soja niedrige Erfolgsraten: Bei einem Modellversuch gelang es nach einigen hundert Versuchen nur in einem Fall, eine Sojapflanze mit einer der gewollten Veränderungen zu erhalten. Die Pflanze zeigte viele zusätzliche ungewollte Genveränderungen (Li et al., 2016).

Abhängig ist der „Erfolg“ dabei auch von der Struktur des Erbguts der Pflanzen: Mais, Weizen und Zuckerrüben haben sehr große Genome. Bei Reis und der Modellpflanze Ackerschmalwand ist das Genom wesentlich übersichtlicher und die Erfolgsraten höher.

2.2 Ungewollte Gen-Veränderungen: on-target und off-target

Der Effekt, dass die DNA-Schere am beabsichtigten Gen-Ort (on-target) zu ungewollten Veränderungen des Erbguts führt, ist aus mehreren Publikationen bekannt: So fand sich bei Versuchen an Sojabohnen am Ort des Eingriffes in das Genom nicht die gewünschte zusätzliche DNA-Sequenz, sondern meist ganz andere Gen-Bausteine (Li et al., 2016), besonders oft Teile der DNA für die Synthese der Gen-Schere. Es wurde also ungewollt die Bauanleitung für das Werkzeug der Gen-Schere im Erbgut verankert und nicht die DNA-Sequenz, die mit Hilfe von CRISPR-Cas9 hätte eingebaut werden sollen.

Dieser Effekt, nämlich dass die DNA für die Gen-Schere ungewollt ins Erbgut der Pflanzenzellen eingeschleust wird, wird von Experten als generelles Problem angesehen (siehe z.B. Liang et al., 2017). Um dies zu verhindern, wurden für die Anwendung von CRISPR die bereits erwähnten transienten Methoden entwickelt. Dabei wird das Eiweiß (mit zugehöriger RNA) beispielsweise außerhalb der Zelle aufbereitet und direkt als vor-synthetisiertes Enzym in die Zellen eingebracht. Der Erfolg dieser Methode ist u.a. abhängig von der jeweiligen Pflanzenart (siehe z.B. Weeks, 2017).

Treten die ungewollten Veränderungen nicht am Zielort, sondern an anderen Stellen im Genom auf, spricht man von „off-target“-Effekten: Ein möglicher Grund ist hier eine Verwechslung des Gen-Ortes, an dem die Gen-Schere aktiv wird. Dies ist insbesondere bei Pflanzen wie Mais, Weizen und Zuckerrübe ein besonderes Risiko, deren Erbgut in mehrfacher Ausführung in den Zellen vorliegt (vierfache, sechsfache oder sogar achtfache Chromosomensätze, man spricht von Polyploidie). Das Erbgut wird dabei in sich ähnelnden und wiederholenden Gen-Familien organisiert, so dass es hier besonders leicht zu Verwechslungen kommen kann (Zhu et al., 2017). Zum Teil wird der Effekt, dass die Gen-Scheren automatisch an allen identischen DNA-Sequenzen schneidet, auch genutzt – so sollen auf einen Schlag alle entsprechenden Gen-Funktionen in den Pflanzen oder Tieren blockiert oder verändert werden – ein Mechanismus, der so in der konventionellen Züchtung nicht vorkommt (siehe unten).

Weitere Ungenauigkeiten führen dazu, dass die Erfolgsraten beim Einsatz von CRISPR-Cas9 stark schwanken: So öffnet die DNA-Schere in manchen Fällen nur einen der beiden DNA-Stränge oder führt zu jeweils unterschiedlichen Veränderungen auf den beiden komplementären Strängen der DNA (Li et al., 2016). Die beim Schneiden der DNA verursachten Schäden (Deletionen) können in ihrer Größe sehr unterschiedlich sein und die resultierenden Pflanzen nur in einigen Zellen bestimmte Veränderungen aufweisen, in anderen jedoch nicht (Chimären) (Peng et al., 2017; Mao et al., 2017).

Insgesamt kommt es bei CRISPR-Cas9 im Vergleich zu anderen Gen-Scheren wie Zinkfinger und TALEN tendenziell zu mehr Off-target-Effekten (siehe Zhu et al., 2017). Deswegen wird versucht, das CRISPR-System zuverlässiger zu machen. So wurde ein neues Enzym, CRISPR-CPf1, entwickelt, das weniger fehleranfällig sein soll (Begemann et al., 2017, Mahfouz et al., 2017; Wang et al., 2017b). Bisher gibt es noch relativ wenige Publikationen, allerdings sind hier die Deletionen am Zielort der DNA-Schere (Entfernung von DNA-Sequenzen) wohl umfangreicher als bei CRISPR-Cas9 (Kim et al., 2017), was zu zusätzlichen Komplikationen führen kann.

Ein anderer Ansatz ist die Veränderung des CRISPR-Cas9-Systems auf eine Weise, dass die DNA nicht mehr geöffnet (geschnitten) wird, sondern nur einzelne „Buchstaben" der DNA (die Basen ATCG) ausgetauscht werden sollen (sogenanntes Base-Editing). Doch auch hier ist das Ergebnis längst nicht immer wie geplant: Bei Versuchen an Reis zeigte sich, dass der Austausch der Basen in mehreren Fällen fehlerhaft war (Li et al., 2017; Ren et al., 2017).

Ähnliche Probleme wie bei Pflanzen treten oft auch bei Tieren auf, wobei hier noch zusätzliche ethische Probleme zu beachten sind.

Insgesamt sind Instrumente wie CRISPR-Cas9 relativ fehleranfällig, was auch zu den stark schwankenden Erfolgsraten führt. Das macht deutlich, dass Vorsorge, Vorsicht und Sorgfalt im Umgang mit diesem und ähnlichen gentechnischen Verfahren Priorität haben müssen.

2.3 Unerwartete biologische Effekte

Um biologische Effekte zu erfassen, die für die Risikobewertung relevant sind, muss man über die Ebene der DNA hinausgehen und die Zellen und ganzen Organismen und deren Wechselwirkungen mit der Umwelt einbeziehen. Das ist wesentlich komplizierter als das Aufspüren ungewollter Veränderungen auf der Ebene der DNA. Denn aus der Veränderung der Struktur der DNA lässt sich oft nicht ableiten, zu welchen biologischen Effekten diese führen.

Die DNA-Analyse kann allerdings in vielen Fällen wichtige Hinweise geben. Ein Beispiel: Bei der gentechnischen Veränderung mit CRISPR-Cas9 wird an dem Ort, an dem die Gen-Schere schneidet, sehr oft auch die Gen-Information für die Synthese des Enzyms eingefügt (siehe z.B. Li et al., 2016). Ist diese Erbinformation vollständig, kann der Mechanismus der Gen-Manipulation ungewollt vererbt werden und in nachfolgenden Generationen zu weiteren ungewollten Veränderungen führen.

Andere biologische Effekte sind weit schwieriger zu entdecken: So fand man heraus, dass es zu überraschenden Veränderungen bei der Entfernung von DNA kommen kann. Zum Beispiel wurden mit CRISPR-Cas9 menschlichen Zellen verschiedene Abschnitte von Genen entfernt oder verändert, die für die Bildung von bestimmten Eiweißstoffen (Proteinen) verantwortlich sind. Man nennt solche Genabschnitte auch „Exons". Die betroffenen Zellen reagierten überraschend: Manche der veränderten Genregionen wurden einfach anders abgelesen. Dabei wurden bestimmte DNA-Sequenzen übersprungen („Exon-Skipping"). Auf diese Weise gelang es der Zelle doch noch, die Eiweißstoffe zu bilden – zum Teil aber in abgeänderter Form (Kapahnke et al., 2016; Lalonde et al., 2017; Mou et al. 2017). Diese Effekte waren bisher übersehen worden. Der Grund: Um sie zu entdecken, muss man nicht nur die Gen-Struktur untersuchen, sondern auch die Bildung von Botenstoffen wie RNA und die Bildung von Proteinen.

Für derartige Untersuchungen kann man sogenannte Omics-Technologien einsetzen (untersucht werden u.a. das Transkriptom, d.h. die Gen-Aktivität; das Proteom, d.h. die gebildeten Eiweißstoffe und das Metabolom, d.h. weitere Stoffwechselprodukte der Zellen). Sie sind aber bislang für die Risikoabschätzung gentechnisch veränderter Organismen nicht vorgeschrieben. Mechanismen wie Exon-Skipping können erhebliche Auswirkungen auf die Funktionen der Zelle und des ganzen Organismus haben. Diese zeigen sich unter Umständen erst unter bestimmten Umweltbedingungen, zum Beispiel unter Einwirkung von Stress-Faktoren.

Von diesen Effekten kann auch nur ein Strang der DNA betroffen sein, was deren genaue Untersuchung kompliziert macht. Generell sind die Effekte je nach Zelltyp unterschiedlich, sind nicht zufällig und können aber auch nicht vorhergesagt werden (Mou et al., 2017). Es werden unterschiedliche Ursachen diskutiert (Sharpe & Cooper, 2017). Es ist zu erwarten, dass in Zukunft noch viele weitere Mechanismen in den Zellen entdeckt werden, die zu unerwarteten biologischen Reaktionen führen.

Eine von vielen weiteren Möglichkeiten, solche ungewollten Wirkungen auszulösen, besteht darin, dass DNA-Sequenzen verändert werden, die gleich mehrere biologische Funktionen erfüllen. So stellte sich bei der Manipulation von Genen von Motten (*Cydia pomonella (L.)*) heraus, dass diese Erbanlagen nicht nur wie vermutet den Geruchssinn betreffen, sondern auch die Fruchtbarkeit. Bemerkt wurde dies erst, als man die „erfolgreich" in ihrem Geruchssinn manipulierten Insekten für weitere Untersuchungen vermehren wollte und dies scheiterte, weil die Motten keine Nachkommen produzieren konnten (Garczynski et al., 2017).

Tatsächlich ist die biologische Wirkung vieler DNA-Sequenzen nicht auf eine bestimmte Funktion beschränkt. Die Anwender von CRISPR-Cas9 versprechen sich deswegen sogar besonders interessante Anwendungen, wenn sie Gen-Regionen manipulieren, die Schlüsselfunktionen im Erbgut haben und die Funktion vieler weiterer Gene beeinflussen. Diese Gene gehören zu den interessantesten Zielen für zukünftige Einsätze der Gen-Scheren (Jez et al., 2016).

Diese Liste der unerwarteten biologischen Effekte wird mit der Anzahl der Versuche, die mit CRISPR-Cas9 durchgeführt werden, immer länger werden. Die Frage ist, ob die jeweiligen Risiken tatsächlich entdeckt werden, bevor es zu Freisetzungen kommt.

2.4 Vergleich mit Zufallsmutationen

Die ungewollten Effekte und die damit einhergehenden Risiken werden oft mit zufälligen Mutationen und anderen Veränderungen des Erbguts verglichen. Entsprechende Äußerungen findet man vor allem in Berichten, die sich mit den regulatorischen Anforderungen befassen (siehe z.B. High Level Group of Scientific Advisors, 2017).

Diesen Vergleichen kommt aus Sicht der Betreiber eine zentrale Bedeutung zu: Demnach gehen mit zufälligen Mutationen – insbesondere wenn diese durch Bestrahlung oder chemische Zusätze im Labor beschleunigt werden – sehr viel mehr zufällige Veränderungen einher als mit einem gentechnischen Eingriff in das Erbgut (Songstadt et al., 2017). Das gleiche Argument wird auch im Hinblick auf die Züchtung durch Kreuzung und Selektion ins Feld geführt. Emanuelle Charpentier, eine der Erfinderinnen der CRISPR-Technologie, lässt sich mit den Worten zitieren: „Man darf auch nicht vergessen, dass man in der konventionellen Pflanzenzüchtung viel weniger vorhersehen kann, was mit den Genen passiert. Man kreuzt die Pflanzen, und das Erbgut wird durcheinandergewirbelt. Bei Crispr können die Züchter und Bauern selbst bestimmen, was sie brauchen."[1]

Diese Argumente sind in ihrem Kern nicht wissenschaftlich, sondern zielen auf die Beeinflussung der politischen Entscheider: Die spezifischen Risiken des gentechnischen Eingriffes in das Erbgut sollen durch den Vergleich mit dem angeblichen Chaos im Rahmen der konventionellen Züchtung relativiert und möglichst nivelliert werden.

1 Interview mit Emanuelle Charpentier: http://sz.de/1.3502623

Diese Argumente erscheinen zwar auf den ersten Blick naheliegend, sind aber tatsächlich wenig geeignet, die Folgen und Risiken des gentechnischen Eingriffs in das Genom zu bewerten. Tatsächlich finden andauernd Mutationen im Erbgut von Pflanzen und Tieren statt, Pflanzen sind oft starkem UV-Licht ausgesetzt, das dafür bekannt ist, Mutationen auslösen zu können. Es ist also nicht erstaunlich, dass beständig Veränderungen in der DNA von Pflanzen und Tieren auftreten. Erstaunlich ist vielmehr, dass davon nur ein relativ kleiner Bruchteil zur biologischen Wirkung kommt. Für die Erhaltung der Art müssen zwei wesentliche Grundbedingungen erfüllt sein: steter Wandel und (unter Umständen rasche) Anpassung an wechselnde Umweltbedingungen, aber auch Stabilität bei der Vererbung wichtiger genetischer Grundstrukturen, um die Arten über lange Zeiträume zu erhalten. Dabei sind die Prozesse, die beispielsweise die Architektur des Genoms beeinflussen, nicht rein zufällig (siehe z.B. Al-Shahrour, 2010).

Die Evolution und die Genom-Organisation erfordern einen Balanceakt zwischen Chaos und Ordnung, Veränderung, Adaption und Stabilisierung. Evolution bedeutet also auch Beständigkeit und Kontinuität trotz Wandel. Die Entstehung und das Überdauern von Arten wären ansonsten schlichtweg unmöglich. So finden sich beispielsweise bestimmte Grundstrukturen und Mechanismen wie die Bildung von polyploiden Genomen und die Kontrolle von mobilen Elementen im Erbgut vieler unserer Nutzpflanzen (Wendel et al., 2016).

Viele spontane oder induzierte Veränderungen im Erbgut (Mutationen, „springende Gene", veränderte Genaktivitäten) sind also nicht wirklich zufällig, sondern unterliegen verschiedenen Regulierungsmechanismen der Zellen/Organismen. Zellen können es bis zu einem bestimmten Ausmaß beeinflussen, welche Mutationen oder andere Veränderungen des Erbgutes sich durchsetzen. Pflanzen und Tiere sind ebenso wie Mikroorganismen zugleich Subjekt und Objekt der Evolution.

Das erwähnte Beispiel des Exon-Skipping ist ein Beispiel für diese natürlichen Mechanismen der Steuerung und Korrektur der Gen-Aktivität: Die Zellen können manche Fehler in der Struktur des Erbgutes ausgleichen, die defekte DNA-Sequenz überspringen, um das benötigte Protein doch noch herzustellen (Mao et al., 2017). Insbesondere Pflanzen verfügen über eine Vielzahl von reaktiven Mechanismen, um ihr Erbgut zu verändern oder dessen Regulierung zu steuern (siehe z.B. Wendel et al., 2016). Die Verfahren zur gentechnischen Veränderung des Erbguts versuchen diese Regulierungs¬mechanismen möglichst zu umgehen, um zum gewünschten Erfolg zu kommen.

Wie es mit den neuen Methoden der Gentechnik tatsächlich gelingt, die natürlichen Mechanismen der Gen-Stabilisierung zu unterlaufen, zeigt das Beispiel der multiplen Gen-Veränderung: Das Erbgut von Pflanzen und Tieren enthält meist zwei Chromosomensätze, das Erbgut vieler wichtiger Nutzpflanzen auch mehr. Man spricht hier von Polyploidie: Ein Spitzenreiter unter den Pflanzen mit vielen Chromosomensätzen ist die Zuckerrübe, sie hat acht Chromosomensätze, Brotweizen sechs, Kartoffeln, Baumwolle, Apfel, Erdnuss und Hartweizen je vier. Viele weitere Nutzpflanzen wie Erdnuss, Raps und Alfalfa sind ebenfalls polyploid (siehe z.B. Wendel et al., 2016).

Aus der Sicht der Evolution scheinen drei oder mehr Chromosomensätze bei komplexen Lebensformen wie Pflanzen durchaus Sinn zu machen (Wendel et al., 2016). Aus der Sicht der Gentechniker ist diese Organisation des Erbguts aber ein Problem: Um neue gewünschte biologische Eigenschaften in Pflanzen oder Tieren zu etablieren, sollten möglichst alle Kopien eines Gens verändert werden – nicht nur eine.

So schreiben Songstadt et al. (2017):

> *„One challenge for targeted mutagenesis is that many plants are polyploid or have undergone past episodes of polyploidy. Consequently, plant genomes typically have multiple, redundant genes and extensive gene family networks."*

Hier sehen die Betreiber einen entscheidenden Vorteil der Anwendung von Methoden des Gene-Editing mit CRISPR-Cas9 (Braatz et al., 2017):

> *„In conclusion, the CRISPR-Cas9 system is clearly superior to classical mutagenesis. We propose that in the future, all members of a given gene family can be knocked out by a single CRISPR-Cas9 experiment and without off-target effects. Thus, targeted mutation induction will accelerate the introduction of mutants into breeding programs."*

Im Vergleich zu dieser gentechnischen Methode führen zufällige Mutationen nicht dazu, dass beispielsweise in einem Weizen alle relevanten Gen-Orte gleichzeitig verändert werden. Die Gen-Scheren CRISPR und TALEN haben aber schon bewiesen, dass sie genau hier einen Unterschied machen können. Wang et al (2017b) berichten über die erfolgreiche Veränderung von Brotweizen auf allen sechs Chromosomen gleichzeitig. Clasen et al., (2016) beschreiben die simultane Veränderung eines Gens mit Hilfe der Nuklease TALEN auf den vier Chromosomen der Kartoffel.

Dieser Unterschied zwischen den Verfahren der konventionellen Zucht und der Gentechnik (der auch für den Einsatz von Oligonukleotiden relevant ist) zeigt, dass es notwendig ist, Pflanzen und Tiere, die mit den neuen Gentechnik-Verfahren verändert werden, einer ausführlichen Risikoprüfung zu unterziehen, bevor Aussagen über ihre Sicherheit getroffen werden. Es ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar, warum es dabei darauf ankommen sollte, wie groß der veränderte Abschnitt ist und ob DNA eingefügt, verändert oder entfernt wurde. Alle derartigen Veränderungen müssen einer genauen Risikobewertung unterzogen werden.

Die USA gehen hier allerdings einen anderen Weg: Dort wurden beispielsweise unter Einsatz von CRISPR-Cas9 Speisepilze so manipuliert, dass ihre Schnittflächen später braun werden, so dass sie länger lagerfähig sind. Dafür wurde an mehreren Stellen im Erbgut gleichzeitig die Funktion von natürlichen Genen blockiert. Die zuständige Behörde hat die Pilze für sicher erklärt – ohne eingehende Zulassungsprüfung. Dabei kann eine derartige gentechnische Veränderung zu erheblichen unerwünschten Veränderungen des Stoffwechsels und der Inhaltsstoffe des Pilzes führen. Doch gibt es bis heute – trotz der bereits 2016 erteilten Freigabe in der USA – keine wissenschaftliche Publikation darüber, wie genau diese in ihren Eigenschaften gewollt oder ungewollt verändert wurden.

2.5 Grenzen bei der Abschätzbarkeit gesundheitlicher Risiken

Wie gezeigt wurde, geht der Einsatz von DNA-Scheren mit unerwünschten Effekten (on-target und off-target) und Nebenwirkungen einher, die sich auch in den wechselnden Erfolgsraten zeigen. Diese Effekte sind auch dann zu erwarten, wenn Gene ausgeschaltet oder Basenpaare ausgetauscht werden.

Unerwünschte Folgen können auch dann entstehen, wenn der Eingriff in das Erbgut scheinbar erfolgreich war und sich keine ungewollten Strukturveränderungen der DNA an anderen Stellen des Erbguts finden lassen (siehe das Beispiel des Exon-Skipping). Auch wenn keine zusätzliche DNA eingefügt wird, sind die resultierenden Folgen möglicherweise deutlich zu unterscheiden von Effekten, die durch zufällige Mutationen entstehen.

Die jeweiligen Folgen können abhängig sein von bestimmten Stressoren oder Umweltbedingungen, spezifischen Wechselwirkungen oder dem genetischen Hintergrund bestimmter Pflanzensorten oder Tierrassen. Die zugrunde liegenden Mechanismen können genetisch, epigenetisch (die Regulation der Gene betreffend) und aus Interaktionen mit der Umwelt resultieren. Es muss damit gerechnet werden, dass es biologische Mechanismen gibt, die hier eine erhebliche Rolle spielen, aber noch nicht bekannt sind oder nicht ausreichend verstanden werden.

Werden die Pflanzen oder Tiere für die Gewinnung von Nahrungsmitteln verwendet, sind vielfältige Risiken zu beachten: Bei Tieren oder Pflanzen, in deren Genom bestimmte Genanlagen entfernt werden, kann es beispielsweise zu einer Verstärkung der Wirkung pflanzeneigener Allergene oder Östrogene kommen.

Viele Auswirkungen sind erst nach längerer Zeit und in Wechselwirkung mit anderen Stoffen oder Ernährungsgewohnheiten zu beobachten. Man muss davon ausgehen, dass sie in diesen Fällen mit derzeitigen Methoden der Risikoprüfung nicht erfasst werden. Auch eine aussagekräftige Beobachtung der Gesundheit von Konsumenten (Monitoring) hat sich schon bei den bisherigen Gentechnik-Pflanzen als kaum machbar erwiesen, wenn die gesundheitlichen Effekte nicht sehr drastisch und direkt zuzuordnen sind (siehe European Communities, 2005).

Es gibt viele weitere Unsicherheiten, die bisher bei der Risikobewertung gentechnisch veränderter Organismen nicht berücksichtigt werden: So wird immer deutlicher, wie eng ökologische Systeme über das Netzwerk von Mikroorganismen interagieren: Pflanzen, Tiere und Menschen sind untrennbar mit ihrem Mikrobiom (u.a. Mikroorganismen, die im Darm von Mensch und Tier und im Wurzelbereich von Pflanzen in Symbiose leben) verbunden (siehe zum Beispiel Bakker et al., 2013). Die Mikrobiome von Mensch, Tier und Pflanzen stehen ihrerseits in beständigem Austausch. Dabei geht es nicht nur um die Zuverfügungstellung von Nährstoffen, sondern um vielfältige Formen biologischer Kommunikation und Wechselwirkungen, die bisher nur zum Teil bekannt sind. So wird beispielsweise diskutiert, inwieweit biologisch wirksame Botenstoffe (miRNA), die von Pflanzen stammen, auch beim Menschen in die Regulierung bestimmter Gene eingreifen können (Zhang et al., 2012). Bei der Risikobewertung gentechnisch veränderter Organismen ist das bislang fast kein Thema, weil die Fragestellung sehr komplex ist und eine Untersuchung aufwendig.

2.6 Grenzen bei der Abschätzbarkeit von Risiken für die Umwelt

Eine Publikation über die Züchtungsversuche mit dem sogenannten „Golden Rice" zeigt exemplarisch die Grenzen der bisherigen Abschätzung von Umweltrisiken: „Golden Rice" produziert Carotinoide, eine Vorstufe von Vitamin A. Dieser Reis wurde allerdings nicht mit Hilfe von Gene-Editing gentechnisch verändert, sondern mit den früher entwickelten Methoden, was in Bezug auf die beobachteten Effekte aber keinen Unterschied macht: Bei Kreuzungen des „Golden Rice" mit der indischen Reissorte „Swarna" zeigten die resultierenden Pflanzen ein deutlich gestörtes Wachstum (Bollinedi et al., 2017). Ursachen dafür gibt es mehrere: Zum einen beeinträchtigt das eingebaute Genkonstrukt die Funktion eines natürlichen Gens, welches das Wachstum der Pflanzen fördert. Zum anderen waren die zusätzlichen Gene nicht wie geplant nur in den Körnern aktiv, sondern auch in den Blättern. Dadurch verminderte sich der Gehalt des für die Pflanzen lebensnotwendigen Chlorophylls.

Diese Nebenwirkungen waren bei früheren Untersuchungen nicht aufgefallen. Vielmehr war man bislang davon ausgegangen, dass die hier verwendeten gentechnisch veränderten Reispflanzen genetisch stabil seien. Die erheblichen Nebenwirkungen wurden erst entdeckt, als die transgenen Pflanzen mit der Sorte „Swarna" gekreuzt wurden, die in Indien sehr verbreitet ist. Die unerwarteten biologischen Auswirkungen waren also von der speziellen genetischen Konstellation abhängig, die durch die Kreuzung mit „Swarna" erreicht wurde.

Diese Risiken beeinträchtigen Pflanzenzucht und Landwirtschaft möglicherweise über lange Zeiträume: Nach einer Freisetzung des Gentechnik-Reises kann dessen Erbgut auch in Wildreis und andere Reissorten gelangen und vom Wildreis dann immer wieder zurück auf die Felder (Lu & Yang, 2009), auch wenn der Gentechnik-Reis selbst gar nicht mehr angebaut wird. Statt bei der Bekämpfung der Vitamin-A-Mangelkrankheit zu helfen, könnten Gentechnik-Pflanzen so zu einer Gefahr für die Reis-Ernte in den betroffenen Regionen werden.

Dieses Risiko betrifft Landwirte und Züchter und letztlich die Konsumenten gleichermaßen: Haben sich entsprechende gentechnische Veränderungen einmal in regionalen Sorten oder verwandten Wildpflanzen verbreitet, sind sie möglicherweise nicht mehr verlässlich aus den Populationen zu entfernen. Genetische Effekte, die bei der Kreuzung von Gentechnik-Pflanzen mit bestimmten Sorten auftreten können, werden bei der Risikoprüfung bisher aber nicht untersucht.

Entkommen Pflanzen in die natürlichen Populationen, ist es denkbar, dass sie die Umwelt ganz generell über verschiedene Netzwerke und Interaktionen gefährden:

- Die natürlichen Populationen, innerhalb derer sich die gentechnisch veränderte Erbinfomation verbreitet, können geschwächt und zum Beispiel anfälliger für Krankheiten oder andere Stressoren werden.
- Umgekehrt können die gentechnisch veränderten Organismen auch fitter sein als ihre natürlichen Verwandten und diese und andere Arten verdrängen.

Eine unkontrollierte Ausbreitung der gentechnisch veränderten, nicht adaptierten Organismen hat möglicherweise disruptive Folgen für die Ökosysteme und Nahrungsnetze:

- Die Nahrungsnetze über Insekten bis hin zu Vögeln und Säugern können insbesondere durch Veränderungen in den Pflanzenpopulationen betroffen sein.

- Der Austausch von Information – beispielsweise die Kommunikation zwischen Bestäuber und Pflanze – kann gestört werden.
- Die assoziierten Mikrobiome an Wurzeln, auf Blättern, im Darm von Wildtieren oder von Menschen können sich so verändern, dass das Bodenleben gestört wird oder Pflanzen, Tiere und Menschen geschwächt und anfälliger für Krankheiten werden.

Ob und ggf. welche Schäden gentechnisch veränderte Organismen, die in der Umwelt überdauern und sich vermehren, in fünf, zehn oder hundert Jahren wirklich anrichten, lässt sich nicht vorhersagen. Generell gilt: Je weniger sich die Ausbreitung der Organismen räumlich und zeitlich begrenzen lässt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass aus den Risiken auch tatsächlicher Schaden wird.

Da die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt von Schäden nicht vorhergesagt werden kann, muss „präfaktisch" entsprechende Vorsorge getroffen und insbesondere eine unkontrollierte Ausbreitung verhindert werden. Dafür sind Zulassungsverfahren, Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit unverzichtbar. Werden die Gentechnik-Organismen aber von der Gentechnik-Regulierung ausgenommen, fehlen auch die Daten, wie man diese nach einer gewollten oder ungewollten Freisetzung identifizieren könnte.

2.7 Die Ausweitung der Risikozone

In den letzten Jahren werden insbesondere unter Einsatz von CRISPR-Cas9 sogenannte Gene Drives entwickelt, mit denen auch natürliche Populationen verändert werden sollen. Bisher wurden Pflanzen und Tiere vor allem zu landwirtschaftlichen Zwecken gezüchtet oder auch gentechnisch verändert. Jetzt soll mittels Gene Drives auch das Erbgut wildlebender Arten verändert werden (National Academy Press, 2016). Der Mensch plant gewissermaßen einen Eingriff in die „Keimbahn" der biologischen Vielfalt.

Gene Drives sollen u.a. dazu eingesetzt werden, bestimmte Arten zu dezimieren. Dabei ist eine Möglichkeit, durch den Einbau der „Gen-Schere" wichtige Erbanlagen zu schädigen, so dass in der nächsten Generation beispielsweise nur die Männchen überleben. Diese Anwendung wird für Insekten oder unliebsame Wildtiere wie Mäuse diskutiert (National Academy Press, 2016).

Ein Ziel des Einsatzes von Gene Drives kann aber auch sein, die biologischen Eigenschaften der betroffenen Arten zu verändern. So sollen Mücken nicht mehr in der Lage sein, die Erreger der Malaria zu übertragen (siehe z.B. Tanning et al, 2017), und Unkräuter empfänglicher für Herbizide gemacht werden (National Academy Press, 2016). Die betroffenen Tier- und Pflanzenpopulationen könnten so in ihrer Gesamtheit gentechnisch verändert sein und sich unkontrolliert in der Umwelt ausbreiten.

Verschiedene Experimente, in denen gezeigt wurde, dass Gene Drives bei Insekten grundsätzlich realisierbar sind, haben unter Wissenschaftlern zu heftigen Kontroversen geführt. Viele Experten warnen davor, derartige Organismen in die Umwelt zu entlassen. Beim derzeitigen Stand des Wissens kann keine belastbare Aussage darüber gemacht werden, wie sich Organismen mit Gene Drives in der Umwelt verhalten. Einmal freigesetzt, könnten diese Organismen schwere Schäden an den Ökosystemen verursachen. Derartige Freisetzungen sind nicht wieder rückgängig zu machen, und auch eine wirksame Kontrolle ist bislang nicht möglich.

3. Wirtschaftliche Interessen

Aus Sicht der Industrie sind bei der Markteinführung der neuen Gentechnik-Organismen vor allem zwei strategische Fragen entscheidend: die Vermeidung der Regulierung und eine Ausweitung der Patentierung.

3.1 Vermeidung von Regulierung

Firmen wie Pioneer/DuPont und Cellectis/Calyxt haben in den USA eine Freigabe für einige ihrer Pflanzen erhalten, die mit neuen Gentechnik-Verfahren unter Verwendung von DNA-Scheren wie CRISPR und TALEN gentechnisch verändert wurden, ohne dass deren Risiken im Detail geprüft wurden (siehe Tabelle 1).

Die Begründung ist im Kern simpel: Weil beim Einsatz von Nukleasen und Oligonukleotiden weniger Off-target-Effekte auftreten als bei der konventionellen Züchtung, müssten so in ihrem Erbgut veränderte Pflanzen und Tiere auch nicht im Detail auf ihre Risiken geprüft werden. Insbesondere Anwendungen, bei denen keine zusätzliche DNA eingefügt wird, sollen deswegen von der Gentechnik-Regulierung ausgenommen werden (siehe z.B. Wolter & Puchta 2017).

Diese Argumentation ist wissenschaftlich nicht überzeugend: Selbst wenn es auf der Ebene der DNA wenige Off-target-Effekte geben sollte, sind die Verfahren zur Veränderungen im Genom und oft auch ihre Ergebnisse deutlich von denen zu unterscheiden, die durch zufällige Mutationen im Erbgut entstehen – wie zum Beispiel die gleichzeitige Veränderung aller ähnlichen Gen-Orte auf verschiedenen Chromosomen (siehe oben). Zudem können auf der Ebene des Stoffwechsels der Pflanzen biologische Effekte auftreten, die auf der Ebene der DNA nicht messbar sind – wie das Exon-Skipping.

Sollten die so in ihrem Erbgut veränderten Pflanzen und Tiere wirklich so wichtig für die Welternährung sein, wie dies von vielen Betreibern behauptet wird (siehe z.B. Ma et al., 2017), so müssten diese alles daran setzen, ihre Produkte langfristig so sicher wie möglich zu machen und einer umfassenden Risikoprüfung durch unabhängige Experten zu unterwerfen. Doch in Wirklichkeit geht es eben oft nur um kurzfristige wirtschaftliche Interessen: Es soll so schnell wie möglich vermarktet werden. Dabei werden Zulassungsverfahren, Risikoprüfung und Kennzeichnung als Hindernis angesehen.

3.2 Ausweitung der Patentierung

Von manchen Experten wird behauptet, dass die neue Technologie billiger sei als die bisherige Gentechnik und deswegen auch von kleineren Unternehmen und nicht nur den großen Gentechnik-Konzernen eingesetzt werden kann.

Dabei wird übersehen, dass die neuen Verfahren unter Verwendung von Nukleasen wie CRISPR-Cas9 ebenso patentiert werden wie die damit manipulierten Pflanzen und Tiere. Konzerne wie Bayer, Monsanto und DuPont haben längst Verträge mit den Erfindern der DNA-Scheren vom Broad Institute (USA) und der Universität von Kalifornien geschlossen, um deren Patente zu nutzen.

Für spezielle Anwendungen beantragen die Konzerne dann weitere Patente. Zum Beispiel meldet Dow AgroSciences systematisch Patente auf natürlicherweise vorkommende DNA-Sequenzen im Erbgut von Pflanzen an, die besonders für den Einsatz von Nukleasen geeignet sein sollen. Andere Patentanmeldungen beziehen sich auf Anwendungen wie die Erzeugung von Herbizidresistenzen, verändertes Wachstum, veränderte Inhaltsstoffe oder auch auf bestimmte technische Variationen beim Einsatz der Nukleasen (Then, 2016b).

Auch Bayer und Monsanto haben eigene Patente auf Nukleasen, deren Anwendung und entsprechend manipulierte Pflanzen angemeldet. Bayer kooperiert hier auch mit anderen Firmen wie Cellectis (die wiederum mit der Firma Calyxt verbunden ist) und CRISPR Therapeutics. Für Bayer dürfte dabei besonders interessant sein, dass CRISPR Therapeutics, an der eine der Erfinderinnen von CRISPR-Cas9, Emmanuelle Charpentier, beteiligt ist, alle Anwendungen im Bereich landwirtschaftlicher Pflanzen- und Tierzucht exklusiv dem Konzern zur weiteren Nutzung überlässt. Aber auch Monsanto sichert sich den breiten Zugriff auf die neuen Technologien und hat im September 2016 einen Lizenzvertrag mit dem Broad Institute (MIT) und der Harvard University abgeschlossen. Dabei geht es um eine Weiterentwicklung der CRISPR-Technologie, die CRISPR-Cpf1-Nuklease.

Über die Patente wird der Einfluss der großen Saatgutkonzerne weiter wachsen und der Konzentrationsprozess in der Branche weiter vorangetrieben. Schon jetzt verfügen nur drei Unternehmen, Monsanto, DuPont (mittlerweile fusioniert mit dem Konzern Dow AgroSciences) und Syngenta über einen Anteil von rund 50 % am internationalen Saatgutmarkt. Kommt es zum Zusammenschluss von Bayer und Monsanto, entsteht hier eine möglicherweise eine neue marktbeherrschende Stellung bei den neuen Gentechnik-Verfahren: Der neue Konzern hätte Kooperationsverträge mit beiden der Parteien, die sich um die Grundlagenpatente streiten: Emanuelle Charpentier (ehemals Universität von Californien) und dem Broad Institute (MIT).

Tabelle 2: Übersicht über Patentkooperationen zwischen Seed-Giants und den Entwicklern der CRISPR-Technologie

Konzern	Kooperation mit
Bayer	CRISPR Therapeutics / Emanuelle Charpentier
DuPont	Universität von Californien / Caribou
Monsanto	Broad Institute (CRISPR-Cpf1)

Die Entwicklung erfasst auch die Tierzucht: Der Konzern Genus, einer der größten im Bereich der Zucht landwirtschaftlicher Nutztiere, hat bereits angekündigt, Tiere nutzen zu wollen, die aus Gene-Editing hervorgehen (Bruce, 2017), und kooperiert dabei mit Firmen wie Recombinetics, die systematisch Patente auf Schweine und Rinder anmelden.

Tabelle 3: Beispiele für Patentanträge der US Firma Recombinetics auf Nutztiere, die mit Nukleasen gentechnisch verändert werden.

Anmeldenummer	Ansprüche
WO 2012116274 / EP2678434	Verfahren unter Verwendung von Nukleasen, um Muskelwachstum bei Rindern und Schweinen zu erhöhen.
WO 2013192316 / EP2863736	Verfahren unter Verwendung von Nukleasen, um Muskelmasse bei bestimmten Rinderrassen zu erhöhen sowie für Hornlosigkeit.
WO 2014070887 / EP2914714	Nutztiere, die nicht geschlechtsreif werden und länger gemästet werden können. Landwirte können die Tiere nicht für die Zucht nutzen.
WO 2014110552 / EP2943060	Hornlose Rinder, wobei sowohl natürliche genetische Veranlagungen als auch synthetische Gene zur Anwendung kommen sollen.
WO 2015168125 / EP3136850	Mehrfach gentechnisch veränderte Tiere

4. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Die neue Generation gentechnisch veränderter Organismen stellt die Gesellschaft vor neue Herausforderungen. Die Euphorie über die technische Machbarkeit droht das Bewusstsein für die Risiken zu verdrängen.

Setzen sich die wirtschaftlich interessierten Kräfte durch, wird die Gesellschaft den Prozess nicht mehr steuern und kontrollieren können, weil es keine ausreichenden Möglichkeiten geben wird, die Risiken durch unabhängige Experten zu prüfen, die Organismen zu identifizieren und bei Bedarf aus der Umwelt zu entfernen. Landwirte und Verbraucher verlieren so die Möglichkeit, sich zu entscheiden.

Um auch in Zukunft noch Alternativen zu haben und handlungsfähig zu bleiben, sind Transparenz, Rückverfolgbarkeit und das Vorsorgeprinzip im Umgang mit den neuen Gentechnik-Verfahren unverzichtbar. Deswegen sollte man diese auf keinen Fall aus kurzfristigen wirtschaftlichen Interessen von der Regulierung ausnehmen.

Gibt es keine Zulassungsverfahren, gibt es auch keine Angaben über die genaue Art der gentechnischen Veränderung. Auch eine Ausbreitung der gentechnisch veränderten Organismen in der Umwelt kann so unkontrolliert erfolgen und über Jahre unbemerkt bleiben.

Wird dieses Roulette mit der biologischen Vielfalt erst einmal gestartet, gibt es keine verlässliche Kontrolle mehr. Auch ein einzelner ‚Unfall' kann dann erhebliche Auswirkungen auf die biologische Vielfalt, die Zukunft der Tier- und Pflanzenzucht und die menschliche Gesundheit haben. Dieser Unfall kann heute, morgen oder auch erst nach mehr als hundert Jahren passieren.

Um die Interessen kommender Generationen und den Erhalt der biologischen Vielfalt zu sichern, müssen wir jetzt ausreichende Vorsorgemaßnahmen ergreifen. Testbiotech hat in diesem Zusammenhang fünf zentrale Forderungen formuliert, um der Gentechnik ausreichende Grenzen zu setzen:[2]

Die biologische Vielfalt schützen!

Wenn gentechnisch veränderte Organismen ihr Erbgut in natürlichen Populationen verbreiten, gleicht dies einem Eingriff in die ‚Keimbahn' der biologischen Vielfalt. Dies wird sich auf alle künftigen Generationen der betroffenen Arten und somit auch auf das Ökosystem insgesamt auswirken. Wir fordern wirksame Maßnahmen gegen eine unkontrollierte Ausbreitung gentechnisch veränderter Organismen.

Umwelt & Gesundheit schützen!

In der EU sind bereits rund 60 verschiedene gentechnisch veränderte Pflanzen für die Verwendung in Lebens- und Futtermitteln zugelassen. Die Nutzung solcher Pflanzen ist mit zu vielen Risiken und Unsicherheiten verbunden. Wir fordern, dass dem Schutz von Umwelt und Gesundheit Vorrang vor wirtschaftlichen Interessen eingeräumt wird.

2 www.testbiotech.org/gentechnik-grenzen

Die Wahlfreiheit sichern!

Gegenwärtig ermöglichen die Standards der EU den Schutz der gentechnikfreien Lebensmittelerzeugung und die Reinhaltung von Saatgut. Außerdem ist eine verpflichtende Kennzeichnung für Produkte aus gentechnisch veränderten Organismen vorgeschrieben. Freihandelsabkommen wie CETA bedrohen diese Standards nun. Wir fordern, dass die Wahlfreiheit gewährleistet bleibt – sie muss Vorrang gegenüber den Interessen des freien Handels haben.

Die Macht der Konzerne beschränken!

Große Gentechnik-Konzerne kontrollieren nicht nur mit Patenten den Verkauf, sondern auch die Forschung an ihrem Gentechnik-Saatgut. Zudem nehmen industrienahe Experten vielfach Einfluss auf Behörden und Gremien, die mit der Risikobewertung gentechnisch veränderter Pflanzen betraut sind. Wir fordern die Stärkung unabhängiger Risikoforschung. Der Einfluss der Industrie auf die Züchtung, Risikoforschung und Zulassungspraxis muss zurückgedrängt werden.

Die Ethik stärken!

Von 2004 bis 2013 hat sich die Anzahl der Gentechnik-Tiere, die in Deutschland pro Jahr für Experimente eingesetzt werden, mehr als verdreifacht. 2015 erreichte die Zahl dieser Tiere erstmals mehr als eine Million Tiere. Getrieben wird diese Entwicklung ganz erheblich von wirtschaftlichen Interessen. Zudem wird auch die gentechnische Veränderung menschlicher Embryonen diskutiert. Wir fordern, die Patentierung von gentechnisch veränderten Versuchstieren und die gentechnische Veränderung von Nutztieren zu verbieten, ebenso wie Eingriffe in die menschliche Keimbahn.

Quellen

Al-Shahrour, F., Minguez, P., Marques-Bonet, T., Gazave E., Navarro, A., Dopazo, J. (2010) Selection upon Genome Architecture: Conservation of Functional Neighborhoods with Changing Genes. PLoS Comput Biol 6(10): e1000953. doi:10.1371/journal.pcbi.1000953

Bakker, P.A., Berendsen, R.L., Doornbos, R.F., Wintermans, P.C. Pieterse, C.M. (2013), The rhizosphere revisited: root microbiomics. Frontiers in Plant Science, 4: 165. doi:10.3389/fpls.2013.00165

Begemann, M.B., Gray, B.N., January, E., Gordon, G.C., He, Y., Liu, H., Wu, X., Brutnell, T.P., Mockler, T.C., Oufattole, M. (2017) Precise insertion and guided editing of higher plant genomes using Cpf1 CRISPR nucleases. BioRxiv, 109983. doi:10.1101/109983

Bollinedi, H., Krishnan S., G., Prabhu, K.V., Singh, N.K., Mishra, S., Khurana, J.P., Singh, A.K. (2017) Molecular and Functional Characterization of GR2-R1 Event Based Backcross Derived Lines of Golden Rice in the Genetic Background of a Mega Rice Variety Swarna. PLoS ONE 12(1): e0169600. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169600

Braatz, J., Harloff, H.-J., Mascher, M., Stein, N., Himmelbach, A., Jung, C. (2017) CRISPR-Cas9 induced mutations in polyploid oilseed rape. Plant Physiology, pp.00426.2017. doi:10.1104/pp.17.00426

Bruce, A. (2017) Genome edited animals: Learning from GM crops? Transgenic Res. 26: 385–398. doi:10.1007/s11248-017-0017-2

Clasen, B.M., Stoddard, T.J., Luo, S., Demorest, Z.L., Li, J., Cedrone, F., Tibebu, R., Davison, S., Ray, E.E., Daulhac, A., Coffman, A., Yabandith, A., Retterath, A., Haun, W., Baltes, N.J., Mathis, L., Voytas, D.F., Zhang, F. (2016) Improving cold storage and processing traits in potato through targeted gene knockout. Plant Biotechnol. J., 14: 169–176.

Chilcoat, D., Liu, Z.-B., Sander, J. (2017) Use of CRISPR/Cas9 for Crop Improvement in Maize and Soybean. Progress in Molecular Biology and Translational Science, Gene Editing in Plants 149: 27–46. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.04.005

European Communities (2005) Measures affecting the approval and marketing of biotech products (DS291, DS292, DS293). Comments by the European Communities on the scientific and technical advice to the panel. 28 January 2005, http://trade.ec.europa.eu/doclib/html/128390.htm

Fan, D., Liu T., Li C., Jiao, B., Li, S., Hou, Y., Luo, K. (2015) Efficient CRISPR/Cas9-mediated Targeted Mutagenesis in Populus in the First Generation. Scientific Reports 5: 12217. doi:10.1038/srep12217

Gale, M., (1998) Comparative genetics in the grasses. PNAS, 95(5): 1971-1974.

Gantz, V.M. & Bier, E. (2015) The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations. Science, 348(6233): 442-444. doi:10.1126/science.aaa5945

Garczynski, S.F., Martin, J.A., Griset, M., Willett, L.S., Cooper, W.R., Swisher, K.D., Unruh, T.R. (2017) CRISPR/Cas9 Editing of the Codling Moth (Lepidoptera: Tortricidae) CpomOR1 Gene Affects Egg Production and Viability. J Econ Entomol, 110: 1847–1855. doi:10.1093/jee/tox166

Gil-Humanes, J., Wang, Y., Liang, Z., Shan, Q., Ozuna, C.V., Sánchez-León, S., Baltes, N.J., Starker, C., Barro, F., Gao, C., Voytas, D.F. (2017) High-efficiency gene targeting in hexaploid wheat using DNA replicons and CRISPR/Cas9. Plant J, 89: 1251–1262. doi:10.1111/tpj.13446

High Level Group of Scientific Advisors (2017) New Techniques in Agricultural Biotechnology, https://ec.europa.eu/research/sam/pdf/topics/explanatory_note_new_techniques_agricultural_biotechnology.pdf#view=fit&pagemode=none

Hilscher, J., Bürstmayr, H., Stoger, E. (2017) Targeted modification of plant genomes for precision crop breeding. Biotechnol. J. 12, n/a-n/a. doi:10.1002/biot.201600173

Jez, J.M., Lee, S.G., Sherp, A.S. (2016), The next green movement: Plant biology for the environment and sustainability. Science, 353(6305): 1241–1245. doi:10.1126/science.aag1698

Kapahnke, M., Banning, A., Tikkanen, R. (2016) Random Splicing of Several Exons Caused by a Single Base Change in the Target Exon of CRISPR/Cas9 Mediated Gene Knockout. Cells, 5: 45. doi:10.3390/cells5040045

Kim, H., Kim, S.-T., Ryu, J., Kang, B.-C., Kim, J.-S., Kim, S.-G. (2017) CRISPR/Cpf1-mediated DNA-free plant genome editing. Nature Communications, 8: 14406. doi:10.1038/ncomms14406

Kraemer, L. (2015) Legal questions concerning new methods for changing the genetic conditions in plants, www.testbiotech.org/node/1342

Lalonde, S., Stone, O.A., Lessard, S., Lavertu, A., Desjardins, J., Beaudoin, M., Rivas, M., Stainier, D.Y.R., Lettre, G. (2017) Frameshift indels introduced by genome editing can lead to in-frame exon skipping. PLOS ONE, 12: e0178700. doi:10.1371/journal.pone.0178700

Li, Z., Liu, Z.-B., Xing, A., Moon, B. P., Koellhoffer, J. P., Huang, L., Ward, R. T., Clifton, E., Falco, S. C., Cigan, A. M. (2016) Cas9-Guide RNA Directed Genome Editing in Soybean. Plant Physiology, 169: 960–970. doi:10.1104/pp.15.00783

Li, J., Sun, Y., Du, J., Zhao, Y., Xia, L. (2017) Generation of Targeted Point Mutations in Rice by a Modified CRISPR/Cas9 System. Molecular Plant 10, 526–529. doi:10.1016/j.molp.2016.12.001

Liang, Z., Chen, K., Li, T., Zhang, Y., Wang, Y., Zhao, Q., Liu, J., Zhang, H., Liu, C., Ran, Y., Gao, C. (2017) Efficient DNA-free genome editing of bread wheat using CRISPR/Cas9 ribonucleoprotein complexes. Nature Communications, 8: 14261. doi:10.1038/ncomms14261

Liu, X., Xie, C., Si, H., Yang, J. (2017) CRISPR/Cas9-mediated genome editing in plants. Methods, 121–122, 15 May 2017, Pages 94-102. doi:10.1016/j.ymeth.2017.03.009

Lu, B.R. & Yang, C. (2009) Gene flow from genetically modified rice to its wild relatives: Assessing potential ecological consequences. Biotechnology Advances, 27(6), 1083-1091. doi:10.1016/j.biotechadv.2009.05.018

Ma, X., Mau, M., Sharbel T.F. (2017) Genome Editing for Global Food Security. Trends in Biotechnology. doi:10.1016/j.tibtech.2017.08.004

Mahfouz, M.M. (2017) Genome editing: The efficient tool CRISPR–Cpf1. Nature Plants, 3: 17028. doi:10.1038/nplants.2017.28

Mao, Y., Botella, J.R., Zhu, J.-K. (2017) Heritability of targeted gene modifications induced by plant-optimized CRISPR systems. Cell. Mol. Life Sci., 74: 1075–1093. doi:10.1007/s00018-016-2380-1

Mou, H., Smith, J.L., Peng, L., Yin, H., Moore, J., Zhang, X.-O., Song, C.-Q., Sheel, A., Wu, Q., Ozata, D.M., Li, Y., Anderson, D.G., Emerson, C.P., Sontheimer, E.J., Moore, M.J., Weng, Z., Xue, W. (2017) CRISPR/Cas9-mediated genome editing induces exon skipping by alternative splicing or exon deletion. Genome Biology, 18: 108. doi:10.1186/s13059-017-1237-8

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016) Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values. National Academies Press, https://www.nap.edu/catalog/23405/gene-drives-on-the-horizon-advancing-science-navigating-uncertainty-and

Peng, A., Chen, S., Lei, T., Xu, L., He, Y., Wu, L., Yao, L., Zou, X. (2017) Engineering canker-resistant plants through CRISPR/Cas9-targeted editing of the susceptibility gene CsLOB1 promoter in citrus. Plant Biotechnol J, n/a-n/a. doi:10.1111/pbi.12733

Ren, B., Yan, F., Kuang, Y., Li, N., Zhang, D., Lin, H., Zhou, H. (2017) A CRISPR/Cas9 toolkit for efficient targeted base editing to induce genetic variations in rice. Science China Life Sciences, 60(5), 516-519. doi:10.1007/s11427-016-0406-x

Sharpe, J.J., Cooper, T.A. (2017) Unexpected consequences: exon skipping caused by CRISPR-generated mutations. Genome Biology, 18: 109. doi:10.1186/s13059-017-1240-0

Songstadt, D.D., Petolino, J.F., Voytas, D.F., Reichert, N.A. (2017) Genome Editing of Plants. Critical Reviews in Plant Sciences, 36(1): 1-23. doi:10.1080/07352689.2017.1281663

Spranger, T. M. (2015) Legal Analysis of the applicability of Directive 2001/18/EC on genome editing technologies commissioned by the German Federal Agency for Nature Conservation, http://bfn.de/fileadmin/BfN/agrogentechnik/Dokumente/Legal_analysis_of_genome_editing_technologies.pdf

Tang, W., Tang, A.Y. (2017) Applications and roles of the CRISPR system in genome editing of plants. J. For. Res., 28: 15–28. doi:10.1007/s11676-016-0281-7

Tan, W., Proudfoot, C., Lillico S.G., Whitelaw, C.B.A. (2016) Gene targeting, genome editing: from Dolly to editors. Transgenic Research, doi:10. 1007/s11248-016-9932-x

Taning, C.N.T., Van Eynde, B., Yu, N., Ma, S., Smagghe, G. (2017) CRISPR/Cas9 in insects: Applications, best practices and biosafety concerns. J. Insect Physiol. 98, 245–257. doi:10.1016/j.jinsphys.2017.01.007

Then, C. (2016a) Gentechnik, Patente und die Tierversuchsindustrie: Neue Gentechnik-Verfahren und Patente auf Säugetiere lassen die Zahl der Tierversuche weiter ansteigen, www.testbiotech.org/sites/default/files/Testbiotech_Ethik_Gentechnik-Tiere-Patente.pdf

Then, C. (2016b) Synthetic gene technologies applied in plants and animals used for food production, www.testbiotech.org/sites/default/files/Gene_editing_plants_and_animals_0.pdf

Waltz, E. (2016) CRISPR-edited crops free to enter market, skip regulation. Nat Biotech, 34: 582–582. doi:10.1038/nbt0616-582

Wang, L., Yang, L., Guo, Y., Du, W., Yin, Y., Zhang, T., Lu, H. (2017a) Enhancing Targeted Genomic DNA Editing in Chicken Cells Using the CRISPR/Cas9 System. PLOS ONE, 12: e0169768. doi:10.1371/journal.pone.0169768

Wang, M., Mao, Y., Lu, Y., Tao, X., Zhu, J., (2017b) Multiplex Gene Editing in Rice using the CRISPR-Cpf1 System. Molecular Plant, 10(7): 1011-1013. doi:10.1016/j.molp.2017.03.001

Weeks, D.P. (2017) Gene Editing in Polyploid Crops: Wheat, Camelina, Canola, Potato, Cotton, Peanut, Sugar Cane, and Citrus. Progress in Molecular Biology and Translational Science, 149: 65–80. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.05.002

Wendel, J.F., Jackson S.A., Meyers B.C., Wing R.A. (2016) Evolution of plant genome architecture, Genome Biology, 17: 37. doi:10.1186/s13059-016-0908-1

Wolter, F., Puchta, H. (2017) Knocking out consumer concerns and regulator's rules: efficient use of CRISPR/Cas ribonucleoprotein complexes for genome editing in cereals. Genome Biology, 18: 43. doi:10.1186/s13059-017-1179-1

Zhang, L., Hou, D., Chen, X., Li, D., Zhu, L., Zhang, Y., Li, J., Bian, Z., Liang, X., Cai, X., Yin, Y., Wang, C., Zhang, T., Zhu, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Qu., Ba, Y., Liu, J., Wang, Q., Chen, J., Wang, J., Wang, M., Zhang, Q., Zhang, J., Zen, K., Zhang, C.Y. (2012) Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. Cell Research, 22(1): 107–126. doi:10.1038/cr.2011.158

Zhu, C., Bortesi, L., Baysal, C., Twyman, R.M., Fischer, R., Capell, T., Schillberg, S., Christou, P. (2017) Characteristics of Genome Editing Mutations in Cereal Crops. Trends in Plant Science, 22: 38–52. doi:10.1016/j.tplants.2016.08.009