

Verantwortungsvoller Umgang mit neuen gentechnischen Verfahren

Positionspapier zu den Chancen und Risiken der Anwendung von „Genome Editing“ in der Landwirtschaft

Neue gentechnische Verfahren („Genome Editing“) revolutionieren die Biotechnologie

In der Biotechnologie werden seit einigen Jahren neue Verfahren eingesetzt, welche unter ihren technischen Kürzeln bzw. Bezeichnungen CRISPR/Cas, TALEN, oder Zinkfinger-nuklease bekannt sind. Diese Verfahren werden oftmals unter dem Sammelbegriff „**Genome Editing**“ zusammengefasst und haben das Ziel, das Erbgut von Organismen zielgerichtet verändern oder in Teilen neu schreiben zu können. Der Begriff „Genome Editing“ suggeriert, dass die Erbinformation eines Lebewesens so einfach wie ein Text gelesen und durch Bearbeiten eines modular aufgebauten Genoms nach Belieben und ohne jegliches Risiko von Nebenwirkungen editiert werden könne. Jedoch vernachlässigt diese Sichtweise die Komplexität epigenetischer Effekte, also von Effekten, die sich auf angrenzende Gene oder auf übergeordnete genregulatorische Mechanismen auswirken. Es handelt sich beim Einsatz dieser Techniken also nicht nur um eine redaktionelle Bearbeitung eines Textes, sondern um **erbgutverändernde Bearbeitung des Genoms von Lebewesen**.

Die **CRISPR/Cas-Methode**¹, obwohl erst 2012 entdeckt, gilt mittlerweile als Standardverfahren für diese neuen gentechnischen Verfahren, weil deren Anwendung im Vergleich zu den klassischen Methoden der Gentechnik als einfach, schnell und kostengünstig gilt. Die schnell voranschreitende Entwicklung in der Anwendung der CRISPR/Cas-Methode führt dazu, dass parallel zur wissenschaftlichen Erforschung bereits marktreife Anwendungen verfügbar sind bzw. in Kürze verfügbar sein werden, v.a. in der Medizin und in der Pflanzenzüchtung.

Grundsätzlich werden folgende Anwendungen der CRISPR/Cas-Methode unterschieden:

1. **Punktmutationen:** Wird das Genom durch den CRISPR/Cas-Komplex an einer durch die Guide-RNA bestimmten Stelle geschnitten, kommt es nach Zusammenfügen des DNA-Stranges durch den zelleigenen Reparaturmechanismus zu kleineren Änderungen in dieser Genomsequenz, was in der Regel zum Abschalten des betroffenen Gens führt. Die Änderungen im Genom gleichen einer Punktmutation. Auf diese Weise können aber auch gleichzeitig mehrere kleine Veränderungen bzw. Punktmutationen an unterschiedlichen Stellen des Genoms erzeugt werden, so dass sie in ihrer Summe zur Herstellung von Organismen mit komplexen neuen Funktionen führen.
2. **Umschreiben von Genomabschnitten:** Werden neben dem CRISPR/Cas-Komplex gleichzeitig synthetische DNA-Abschnitte in die Zelle eingeschleust, die mit geringen Abweichungen nahezu identisch zur ursprünglichen DNA-Sequenz sind, so werden diese Stücke als Vorlage bei der Reparatur genutzt. Dadurch wird die in der synthetischen DNA vorgegebene Veränderung in das Genom des Zielorganismus übernommen.
3. **Einfügen zusätzlicher Genabschnitte:** Wird zusätzlich synthetische DNA, die neben der ursprünglichen Gen-Sequenz ein größeres Stück Fremd-Gen beinhaltet, zusammen mit

¹ Dabei handelt es sich um einen Molekülkomplex, der aus einem DNA-Schneideprotein (auch als Cas-Schneideprotein oder Gen-Schere bezeichnet) besteht, an das eine spezifische Erkennungs-RNA („Guide-RNA“) gebunden ist. Der CRISPR/Cas-Komplex wird durch die „Guide-RNA“ an einen Zielort im Genom geleitet. Wo diese RNA an die passende (komplementäre) DNA bindet, trennt das Cas-Schneideprotein die DNA.

CRISPR ist eine Abkürzung für „Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats“ (gehäuft auftretende, regulär verteilte, aus beiden Richtungen lesbare Wiederholungen), die in Bakterien-DNA vorkommen. Der CRISPR/Cas-Komplex wurde im Zuge von Grundlagenforschung über das Immunsystem von Bakterien entdeckt.

dem CRISPR/Cas9-Komplex in die Zelle eingebracht, so wird der zelleigene DNA-Reparaturmechanismus diese kopieren und einbauen.

4. **Gene-Drive-Anwendungen:** Die CRISPR/Cas-Methode lässt sich auch nutzen, um eine künstlich veränderte Gen-Sequenz bei den Nachkommen des veränderten Organismus zu verbreiten. Bei solchen sogenannten Gene-Drive-Anwendungen werden die klassischen Vererbungsregeln außer Kraft gesetzt, um ein verändertes Gen oder mehrere veränderte Gene in einer Population zu verbreiten. Dies ist mit einer gezielten und üblicherweise irreversiblen Freisetzung der veränderten Organismen verbunden.

Im Bereich der Landwirtschaft kann die CRISPR/Cas-Methode zur **gezielten Optimierung von Nutzpflanzen** eingesetzt werden. Bei Weizen besteht beispielsweise die Möglichkeit, Genomsequenzen „abzuschalten“, die für eine Anfälligkeit gegenüber Mehltau verantwortlich sind. Traditionelle, auf Selektion der Resistenzeigenschaften beruhende Züchtungsmethoden sind bei Weizen sehr zeitaufwendig. Mittels der neuen gentechnischen Verfahren konnten bei einer Weizensorte gleichzeitig alle drei Genomsequenzen „abgeschaltet“ und damit eine Resistenz gegen Mehltau erzielt werden. In den USA werden solcherart „editierte Sorten“ bereits im Freiland getestet. Sollten diese Veränderungen dazu führen, dass in der Weizenproduktion langfristig tatsächlich weniger Pestizide eingesetzt werden, wäre das im Sinne einer nachhaltigeren Landwirtschaft prinzipiell positiv zu bewerten.

Die unterschiedlichen Anwendungen der CRISPR/Cas-Methode können neben diesen möglichen Chancen auch Risiken mit sich bringen, die sich nach Ansicht des Öko-Instituts nicht trennscharf nach Risikopotenzialen unterscheiden lassen. Insbesondere sind potenziell unerwünschte Effekte bei der Freisetzung der veränderten Organismen in natürliche Ökosysteme bzw. landwirtschaftliche Umgebungen keineswegs ausgeschlossen. **Die neuen gentechnischen Verfahren können im Vergleich zur „klassischen“ Gentechnik nicht allein deshalb als grundsätzlich sicherer betrachtet werden, weil die Anwendung zielgerichteter erfolgt.**

Unvoreingenommene Bewertung von Chancen und Risiken nötig

Die rasanten Fortschritte bei der Erforschung der CRISPR/Cas-Methode für die Pflanzenzüchtung lassen die Möglichkeit zu, Pflanzensorten mit Krankheitsresistenzen schneller und präziser zu erzeugen, als dies mit klassischen Züchtungsmethoden bisher möglich war. Die Chancen- und Risiken-Diskussion sollte dabei zwischen unterschiedlichen Anwendungsfeldern unterscheiden: So können die rechtlichen, ökologischen und ethischen Fragestellungen in der Medizin oder der industriellen Anwendung anders gelagert sein als in der Landwirtschaft. Eingedenk des Entwicklungsziels einer baldigen kommerziellen Anwendungsreife der neuen gentechnischen Verfahren in der Landwirtschaft sieht das Öko-Institut e.V. dringenden Bedarf für eine Analyse und Bewertung der daraus resultierenden Chancen und Risiken. Dies sollte sowohl die Anwendungsbereiche Pflanzen- und Tierzucht sowie den Einsatz von veränderten Mikroorganismen bei der Bereitstellung biogener Rohstoffe umfassen.

Dabei geht es vor allem um eine Bewertung der Beiträge, welche die neuen gentechnischen Verfahren für eine nachhaltigere Landwirtschaft leisten können, beispielsweise Erzeugung trockenheitsresistenter Sorten oder Verringerung umweltschädlicher Praktiken der Agrarproduktion (z.B. Pestizideinsatz). **Ein wesentliches Ziel für die Begleitforschung besteht in der Verifizierung und Konkretisierung der angestrebten bzw. in Aussicht gestellten Chancen der neuen gentechnischen Verfahren für eine nachhaltige Landwirtschaft.** Die Forschungsansätze der neuen gentechnischen Verfahren sollten auf ihre Belastbarkeit (Evidenz) hin geprüft werden: Welche konkreten Züchtungsziele werden verfolgt? Wie plausibel sind die gegenwärtig an die Einsatzmöglichkeiten gestellten Erwartungen und Prognosen zu deren Nützlichkeit? Welche

Voraussetzungen müssen gegeben sein, um die Vorteile in der landwirtschaftlichen Praxis tatsächlich zu realisieren?

Zugleich muss prinzipiell für alle beabsichtigten Einsatzmöglichkeiten der neuen gentechnischen Verfahren in der Landwirtschaft eine **umfassende Risikobewertung** erfolgen. Dies gilt auch für vermeintlich minimal invasive Anwendungen der CRISPR/Cas-Methode, wenn z.B. mittels einer gezielten Punktmutation Gene „abgeschaltet“ werden, die mit einer Anfälligkeit der Pflanzen für eine bestimmte Krankheit in Verbindung stehen. Dabei sollten nicht nur die mit der Veränderung beabsichtigten Effekte in Betracht gezogen werden, sondern auch mögliche unbeabsichtigte genetische Effekte, z.B. sogenannte „**Off-target-Effekte**“. Diese können entstehen, wenn das CRISPR/Cas-Schneideprotein das Genom an einem nicht beabsichtigten Gen-Ort schneidet. Aktuelle Forschungsergebnisse geben hier Anlass zur Besorgnis, dass diese Off-target-Effekte mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit auftreten können als bisher vermutet². Die epigenetischen Effekte der CRISPR/Cas-Methode sollten ebenfalls einer Risikobewertung unterzogen werden.

Im Hinblick auf eine regulatorische Risikobewertung erachtet das Öko-Institut die folgenden Aspekte als unabdingbar:

- Evidenzbasierte **Überprüfung der angestrebten bzw. in Aussicht gestellten Präzision und Zielsicherheit** der neuen gentechnischen Verfahren, z.B. hinsichtlich Eingriffen ins Genom und der Beherrschbarkeit von unbeabsichtigten genetischen und epigenetischen Effekten.
- Prüfbedarf besteht außerdem in Bezug auf die **Stabilität der so erzielten Funktionalität** (z.B. Krankheitsresistenz), d.h. ob mit diesen Verfahren langfristige Züchtungserfolge erzielt werden können. In diesem Zusammenhang besteht eine spezielle Herausforderung darin zu evaluieren, ob die neuen gentechnischen Verfahren zu Verdrängungseffekten gegenüber der etablierten Bio-Landwirtschaft führen oder diese sogar beeinträchtigen könnte, z.B. durch Auskreuzung.
- Vor jeglicher Freisetzung in der Agrarproduktion müssen mögliche **Auswirkungen auf angrenzende Ökosysteme** abgeklärt werden. Dies betrifft auch mittels der neuen gentechnischen Verfahren veränderte Kulturpflanzen, die „nur“ eine mittels CRISPR/Cas erzeugte Punktmutation aufweisen. Bislang sind Fragen hinsichtlich möglicher ökosystemarer Effekte weitgehend unbeantwortet. Solange unvorhergesehene Nebenwirkungen in Ökosystemen nicht begründet ausgeschlossen werden können, sollte im Sinne des Vorsorgeprinzips keine derartig veränderten Pflanzen zugelassen und freigesetzt werden.

Vor diesem Hintergrund empfiehlt das Öko-Institut **eine differenzierte Auseinandersetzung** mit den zahlreichen möglichen Anwendungen der neuen gentechnischen Verfahren. Handelt es sich um unumkehrbare Eingriffe oder Eingriffe mit einem hohen Risikopotenzial für die Umwelt und/oder menschliche Gesundheit, gebietet das in Deutschland und der EU geltende **Vorsorgeprinzip**, dass der Gesetzgeber Maßnahmen zur Risikominimierung ergreift, bevor mögliche Anwendung dieser Verfahren auf den Markt kommen. Demnach ist das Vorsorgeprinzip bereits dann anzuwenden, wenn eine wissenschaftlich begründete Plausibilität (d.h. ein „Anfangsverdacht“) für eine Gefährdung vorliegt. Angesichts aktuell vorliegender Erkenntnisse zu den möglicherweise verstärkt auftretenden Off-Target-Effekten liegt nach Ansicht des Öko-Instituts ein hinreichender Anfangsverdacht vor. Um dieser Gemengelage Rechnung zu tragen, bedarf es folglich einer **systematischen Begleitforschung für die laufende Entwicklung der neuen gentechnischen Verfahren, d.h. einer systemischen Analyse, die in einem entwicklungsbegleitenden Prozess die Chancen und Risiken integriert untersucht und durch konkrete Empfehlungen zur optimalen Nutzung der Chancen sowie zum Risikomanagement die Entwicklung aktiv mitgestaltet**.

² Vgl. Kosicki, M., Tomberg, K. & Bradley, A.: Repair of double-strand breaks induced by CRISPR–Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. Nature biotechnology, 16 July 2018; online: doi:10.1038/nbt.4192

Einen verlässlichen Rechtsrahmen für die neuen gentechnischen Verfahren schaffen

Vor dem Hintergrund der gesellschaftlichen Kontroversen und der gegenüber der klassischen Gentechnik eher skeptisch eingestellten Öffentlichkeit, entstand mit der Gentechnikrichtlinie und dem Gentechnikgesetz ein regulatorischer Rahmen, der auf die spezifischen Gegebenheiten der klassischen Gentechnik zugeschnitten ist. Angesichts der innovativen Eigenschaften der neuen gentechnischen Methoden, deren leichter Verfügbarkeit für eine Vielzahl kleinerer Firmen (ggf. bis hin zu Einzelpersonen) sowie der oben dargelegten Notwendigkeit der Anwendung des Vorsorgeprinzips ist es unerlässlich, für dessen Anwendung zugeschnittene rechtliche Leitplanken festzulegen.

In der wissenschaftlichen Debatte werden kontroverse Auffassungen vertreten, ob und in welchen Fällen das bestehende Gentechnikrecht auf die neuen gentechnischen Verfahren angewendet werden soll. Vom Standpunkt des verfahrensbezogenen Ansatzes unterliegen diese Verfahren dem Gentechnikrecht, während dies vom Standpunkt des produktbezogenen Ansatzes nicht der Fall wäre.

Einzelne Akteure schlagen vor, den Geltungsbereich des Gentechnikrechts für die neuen gentechnischen Verfahren von einem Schwellenwert (im Sinne der Eingriffstiefe in das Genom) abhängig zu machen. Beispielsweise wird diskutiert, ob bei gezielten Punktmutationen (Änderung von weniger als 20 Basenpaaren) keine Erfordernis für eine Zulassung besteht. Dies würde bedeuten, dass viele CRISPR/Cas-Anwendungen ohne Risikobewertung in Verkehr gebracht werden könnten. Allerdings ist bisher kein wissenschaftlich begründeter Schwellenwert für das Ausmaß solcher Eingriffe und der daraus resultierenden Risiken absehbar. Daher stellt sich die Frage, ob ein solcher Schwellenwert aus wissenschaftlicher Sicht überhaupt gerechtfertigt ist. Es ist zu bezweifeln, ob eine Freistellung CRISPR/Cas-Anwendungen mit geringer Eingriffstiefe von der Regulierung einen zuverlässigen Schutz gegen die möglichen Risiken der neuen gentechnischen Verfahren gewährleistet. Einzelne Anwendungen voreilig aus einer Risikobewertung herauszunehmen, weil sie einen willkürlich festgelegten Schwellenwert der Eingriffstiefe unterschreiten, ist nicht im Sinne des Vorsorgeprinzips.

Unabhängig davon, welcher Ansatz sich letztlich durchsetzt, sieht das Öko-Institut einen regulatorischen Handlungsbedarf mit der Zielsetzung, Rechtssicherheit für die Anwendung der Methode zu schaffen. Entwickler und kommerzielle Anwender der neuen gentechnischen Verfahren als auch die Endanwender (wie beispielsweise Landwirte) sowie Konsumentinnen und Konsumenten der mit diesen Verfahren hergestellten Produkte bedürfen einer Rechtssicherheit. Auch unbeteiligte Betroffene haben einen Anspruch auf regulatorische Risikominimierung gegenüber möglichen Gefahren (z.B. bei Freilandversuche mit Gene-Drive manipulierten Insekten).

Mit der Entscheidung des EuGH vom 25.7.2018, dass auch die neuen gentechnischen Verfahren der Gentechnikrichtlinie unterliegen, besteht nun Rechtssicherheit für alle Seiten. In dem Vorabentscheidungsverfahren hat der EuGH den Anwendungsbereich der Gentechnikrichtlinie für diese Fälle geklärt, insbesondere hinsichtlich Reichweite, Sinn und Zweck sowie die Wirkungen der Mutagenese-Ausnahme.

Eine Regelung der neuen gentechnischen Verfahren außerhalb des Gentechnikgesetzes, also nach den Rechtsvorschriften zum Anbau von Pflanzen, der Lebens- und Futtermittelsicherheit sowie des Umweltschutzes hätte nicht das gleiche Schutzniveau wie nach dem Gentechnikrecht gewährleistet.

Durch die Anwendung der Gentechnikrichtlinie gelten nun auch für die neuen gentechnischen Verfahren die folgenden zentralen Grundsätze und Instrumente zur Risikobewertung und zum Risikomanagement:

- Genehmigung und Monitoring der Freisetzungsversuche,
- Genehmigung des Inverkehrbringens von GVO-haltigen Erzeugnissen,
- Rückverfolgbarkeit und Rückholbarkeit,
- Kennzeichnungspflicht von Lebens- und Futtermitteln mit einem GVO-Anteil von mindestens 0,9 Prozent",
- Wahlfreiheit der Verbraucher und Koexistenz mit der Öko-Landwirtschaft.

Damit die vorgenannten Regelungen auch in der Praxis greifen, müssen allerdings noch wichtige Detailfragen gelöst werden. Beispielsweise ist zu definieren, welche Nachweisverfahren und Referenzmaterialien für die neuen gentechnischen Verfahren im Einzelnen gelten sollen. Dies ist insbesondere wichtig für den grenzüberschreitenden Warenverkehr mit Erzeugnissen, die mit den neuen gentechnischen Verfahren hergestellt wurden, z.B. für Importe entsprechender landwirtschaftlicher Erzeugnisse aus anderen Wirtschaftsräumen wie den USA.

Fazit

Die neuen gentechnischen Verfahren eröffnen aufgrund ihrer einfachen, schnellen und kostengünstigen Anwendbarkeit und den daraus bereitgestellten Funktionalitäten (z.B. Resistenz gegen Krankheitserreger bei Nutzpflanzen) grundsätzlich interessante Perspektiven für eine nachhaltigere Landwirtschaft. Andererseits gebieten die bereits nachgewiesenen Off-Target-Effekte, mögliche epigenetische Effekte und z.T. irreversible Anwendungen (wie Gene-Drive-Organismen) derzeit eine konsequente Anwendung des Vorsorgeprinzips. Deshalb fordert das Öko-Institut einen für die weitere Beforschung und Entwicklung der neuen gentechnischen Verfahren einen rechtlichen und gesellschaftlichen Rahmen, der Raum für die Nutzung der möglichen Chancen dieser Verfahren schafft und gleichzeitig ausreichend Schutz gegenüber möglichen Risiken gewährleistet. Daraus ergeben sich konkret folgende Implikationen:

1. **Verlässlicher Rechtsrahmen für Risikobewertung und -management:** Mit der Entscheidung des EuGH vom 25.7.2018, die Gentechnikrichtlinie auch auf die neuen gentechnischen Verfahren anzuwenden, gelten etablierten Regelungen für die Risikobewertung (z.B. zu möglichen Off-Target-Effekten und epigenetischen Effekten) und beim Risikomanagement. Damit die Regulierung nicht leer läuft, müssen aber noch wichtige Fragen geklärt werden, z.B. welche Nachweisverfahren und Referenzmaterialien für die neuen gentechnischen Verfahren im Einzelnen anzuwenden sind. Ferner mangelt es in der Gentechnikrichtlinie an rechtsverbindlichen Definitionen für eine Reihe von Methoden, die zur Veränderung des genetischen Erbguts eines lebenden Organismus eingesetzt werden können.
2. **Gesellschaftlicher Diskurs:** Eine angemessene Regulierung der neuen gentechnischen Verfahren sollte auf einem gesellschaftlichen Diskurs aufbauen, um zu klären, welche gesellschaftlichen Ziele mit diesen Verfahren verfolgt werden und welche „Leitplanken“ dafür gelten sollen. Dazu muss es einen breiten Dialog mit allen betroffenen Anwender/innen, Nutzer/innen, und Konsument/innen geben, der insbesondere auch Vertreter/innen des Ökolandbaus einbindet und die wesentlichen Fragen einer integrierten Chancen-Risiken-Bewertung erörtert. Dazu gehören auch die Fragen, ob und wie die Anforderungen an einzelne Anwendungen der neuen gentechnischen Verfahren variieren und

z.B. in einer begleitenden und gestuften Risikobeurteilung resultieren. Einzelfallprüfungen oder Gerichtsurteile können die mit der Regulierung verbundenen Wertungsfragen des Gesetzgebers nicht ersetzen.

3. **Transparente und überprüfbare Informationen zu den Chancen und Risiken:** Letztlich wird die Akzeptanz und das Vertrauen in der Landwirtschaft ebenso wie bei den Verbraucherinnen und Verbrauchern gegenüber den mit neuen gentechnischen Verfahren hergestellten Pflanzen und daraus gewonnenen Lebensmitteln davon abhängen, wie sie zwischen individuellem Nutzen der jeweiligen Anwendung und den möglichen Risiken abwägen. Dabei wird auch eine wichtige Rolle spielen, wie offen und sachlich fundiert die Hersteller bzw. Entwickler über die möglichen Chancen und Risiken informieren. Wichtig ist in diesem Zusammenhang insbesondere auch die Wahlfreiheit der Verbraucherinnen und Verbraucher durch eine geeignete Kennzeichnung sowie die Implementierung eines wirksamen Risikomanagements.

Das Öko-Institut verfügt über umfangreiche methodische Kenntnisse und langjährige Erfahrung bei der Bewertung neuer Technologien und Verfahren sowie der Gestaltung des zugehörigen Innovationsprozesses. Vor diesem Hintergrund sind wir bereit und in der Lage, bei der Konzeption der prioritären Aufgaben mit Blick auf eine fundierte, entwicklungsbegleitende Chancen-Risiko-Bewertung sowie die Weiterentwicklung des Rechtsrahmens konkrete und konstruktive Beiträge zu leisten und auf diese Weise die Voraussetzungen für einen verantwortungsvollen Umgang mit den neuen gentechnischen Methoden zu schaffen

Ansprechpartner am Öko-Institut

Dipl.-Ing. Martin Möller

Stellv. Leiter des Institutsbereichs

Produkte & Stoffströme

Öko-Institut e.V.,

Geschäftsstelle Freiburg

Telefon: +49 761 45295-256

E-Mail: m.moeller@oeko.de

Andreas Hermann LL.M.

Senior Researcher im Institutsbereich

Umweltrecht & Governance

Öko-Institut e.V.,

Büro Darmstadt

Telefon: +49 6151 8191-158

E-Mail: a.hermann@oeko.de

Weitere Autoren und Autorinnen

Dr. Andreas R. Köhler

Dipl.-Biol. Katja Moch